

**MORBIDITÄT, ALTERSDYNAMIK UND
FOLGEKRANKHEITEN DER GASTRITIS TYP A**

CHRISTIAN PEHL

1986

Aus dem Pathologischen Institut des
Städt. Krankenhauses Landshut

Direktor: Prof. Dr. med. K.L. Heilmann

MORBIDITÄT, ALTERSDYNAMIK UND FOLGEKRANKHEITEN
DER GASTRITIS TYP A

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian Pehl

aus
Landshut

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K.L. Heilmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Eder

Prof. Dr. med. G. Paumgartner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen
Prüfung:

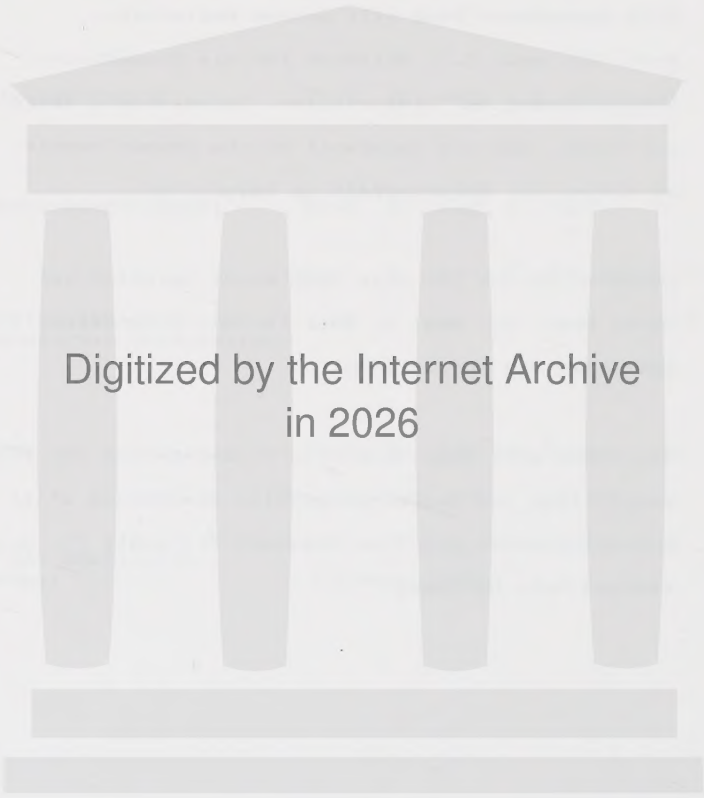
8. Januar 1987

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. K.L. Heilmann für die freundliche Unterstützung der Dissertation. Insbesondere danke ich dafür, daß ich jederzeit zu ihm kommen konnte, um Fragen zur Doktorarbeit zu besprechen.

Bedanken möchte ich mich auch recht herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. M. Eder für die freundliche Übernahme des Koreferates.

Weiterhin gilt mein Dank Frl. E. Labermeyer für die sorgfältige und aufopferungsvolle Ausführung aller Schreibarbeiten und Frau Schubert-Fritschle für die statistische Beratung.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

1.	Literatur	- 1 -
1.1.	Ziel der Arbeit	- 1 -
1.2.	Klassifikation der Chronischen Gastritis	- 1 -
1.2.1.	Lokalisations-Klassifikation nach Strickland und Mackay	- 2 -
1.3.	Morphologie	- 3 -
1.3.1.	Oberflächengastritis	- 4 -
1.3.2.	Oberflächengastritis mit beginnender Atrophie	- 6 -
1.3.3.	Atrophische Gastritis	- 8 -
1.4.	Veränderungen der Magenfunktionen bei der Chronischen Gastritis	- 18 -
1.4.1.	Säure-Sekretion	- 18 -
1.4.2.	Intrinsic-Faktor	- 22 -
1.4.3.	Enzymsekretion	- 23 -
1.4.4.	Schleim	- 23 -
1.4.5.	Gastrin	- 24 -
1.4.6.	Biochemische Veränderungen	- 27 -
1.5.	Häufigkeit und Entwicklungsdynamik der Chronischen Gastritis	- 27 -
1.5.1.	Häufigkeit	- 27 -
1.5.2.	Entwicklungsdynamik	- 31 -
1.6.	Ätiologie	- 32 -
1.6.1.	Exogene Ursachen	- 34 -
1.6.2.	Endogene Faktoren	- 35 -

1.6.2.1.	Gallereflux	- 37 -
1.6.2.2.	Immunologie	- 38 -
1.6.3.	Genetik	- 42 -
1.7.	Chronische Gastritis und Anaemie	- 43 -
1.7.1.	Eisenmangelanaemie	- 43 -
1.7.2.	Chronische Gastritis und perniziöse Anaemie	- 44 -
1.7.2.1.	Gastritis-Typen und perniziöse Anaemie	- 50 -
1.8.	Chronische Gastritis und Magentumor	- 55 -
1.8.1.	Chronische Gastritis und gutartige Magentumore	- 55 -
1.8.2.	Chronische Gastritis und Magencarcinom	- 57 -
1.8.2.1.	Gastritis-Typ und Magencarcinom	- 68 -
1.9.	Chronische Gastritis und Ulcus	- 69 -
1.10.	Weitere Folgen der CG	- 71 -
2.	Material und Methode	- 73 -
3.	Ergebnisse	- 79 -
3.1.	Häufigkeit der Gastritistypen	- 79 -
3.2.	Altersverteilung	- 92 -
3.3.	Anaemie	- 101 -
3.4.	Magencarcinom	- 119 -
3.5.	Gastrin-, Pepsinogenspiegel und Salzsäuresekretion	- 121 -
3.6.	Ulcus	- 123 -
3.7.	Weitere Erkrankungen	- 137 -

3.8.	Familienanamnese	- 146 -
4.	Diskussion	- 149 -
4.1.	Häufigkeit	- 149 -
4.2.	Entwicklungsdynamik	- 153 -
4.3.	Anaemie	- 160 -
4.4.	Magencarcinom	- 172 -
4.5.	Gastrin-, Pepsinogenspiegel und Salzsäuresekretion	- 176 -
4.5.1.	Gastrin- und Pepsinogenspiegel	- 176 -
4.5.2.	Säuresekretion	- 178 -
4.6.	Ulcus	- 181 -
4.6.1.	Ulcus ventriculi	- 181 -
4.6.2.	Ulcus duodeni	- 186 -
4.7.	Weitere Erkrankungen	- 188 -
4.8.	Mortalität	- 194 -
4.9.	Familienanamnese	- 195 -
5.	Zusammenfassung	- 199 -
6.	Literaturangaben	- 202 -

Abkürzungen

AB	= atrophische Gastritis im Antrum und Corpus ventriculi
Abb.	= Abbildung
at.G.	= atrophische Gastritis
BAO	= basal acid output = basale Magensäuresekretion
BL	= borderline lesion
B12	= Vitamin B12 = Cobalamin
CAG	= chronisch-atrophische Gastritis
CG	= chronische Gastritis
D.	= Dysplasie
d-IM	= dünndarm-ähnliche intestinale Metaplasie
DT	= Diff.CA = diffuses Magencarcinom
ECA	= Magenfrühcarcinom
ECM	= enterocolische Metaplasie
ER	= endoplasmatisches Retikulum
Fe-A.	= Eisenmangelanaemie
fov.Hyperplasie	= foveoläre Hyperplasie
G.	= Gesamt
GA	= gastric atrophy = sog. Magenatrophie
gez.n.Abb.	= gezeichnet nach Abbildung
GIP	= gastric inhibitory polypeptide = Gastrone
HCl	= Salzsäure
IF	= Intrinsic Factor
IFA	= Intrinsic Factor-Antikörper
Ig	= Immunglobulin
IM	= intestinale Metaplasie
IT	= Int.CA = intestinales Magencarcinom
K-int.	= Kontrollgruppe mit intakter Magenschleimhaut
K-Typ B	= Kontrollgruppe mit Gastritis Typ B-Patienten
M.	= Morbus
m.	= männlich

Ma.-CA = Magencarcinom
 MCH = mittlerer corpuskulärer Hämoglobingehalt
 n.k. = nicht klassifizierbar
 n.k.C = " " , nur Corpusbiopsie
 n.k.P = " " , nur Antrumbiopsie
 n.k.G = " " , Zustand nach subtotaler Gastrektomie

 n.s. = nicht signifikant
 Ob.fl.epithel = Oberflächenepithel
 Obg. = Oberflächengastritis
 Obg.+beg.At. = Oberflächengastritis mit beginnender Atrophie
 PA = perniziöse Anaemie
 PAO = peak acid output = maximale, stimulierte Magensäuresekretion
 PCA = Belegzellantikörper
 PG. = Pepsinogen
 PPM = pseudopylorische Metaplasie
 pU.v. = präpylorisches Ulcus ventriculi
 sig. = signifikant
 Tab. = Tabelle
 Tbc = Tuberculose
 U.d. = Ulcus duodeni
 U.v. = Ulcus ventriculi
 U-Typ A = Untersuchungsgruppe mit Gastritis Typ A-Patienten
 VOLS = Volumensekretion
 w. = weiblich

1. Literatur

1.1. Ziel der Arbeit

Strickland und Mackay (377) vollzogen 1973 eine Untergliederung der atrophischen Gastritis (at.G.) des Magens in Subtypen bezüglich der Lokalisation der Krankheitsveränderungen in den verschiedenen Teilen des Magens. Ob dieser Untergliederung eine Bedeutung für den praktisch tätigen Arzt zukommt, ist bis zum heutigen Tage noch nicht endgültig geklärt. Diese Dissertation hat daher das Ziel, zur Klärung dieser Frage beizutragen. Dabei sollen insbesondere der Zusammenhang der at.G.-Typen mit der perniziösen Anaemie und mit dem Magencarcinom aufgedeckt werden.

1.2. Klassifikation der Chronischen Gastritis

Während der langen Zeit, die die Chronische Gastritis (CG) bereits in der medizinischen Welt bekannt ist, sind eine Vielzahl von Klassifikationen vorgeschlagen worden.

Als Einteilungen bezüglich des Schweregrades haben vor allem die Klassifikation von Henning, Heinkel und Elster (155,157,158, 160,161) und die nach Wood (441) Bedeutung erlangt. Diese Doktorarbeit baut auf der Einteilung der erstgenannten Autoren auf; dabei werden folgende Stadien unterschieden:

1. normale Schleimhaut,
2. Oberflächengastritis (Abb. 1),
3. schwere Oberflächengastritis mit beginnender Atrophie (Abb. 2),
4. atrophische Gastritis (Abb. 3,4).

Wood faßt im Unterschied dazu die Stadien 2 und 3 zur Oberflächengastritis zusammen und differenziert das at.G.-Stadium dafür in die chronisch atrophische Gastritis (CAG) und die Magenatrophie ("gastric atrophy"; GA). Im Rahmen der Literaturzusammenfassung werden bisweilen auch die Begriffe CAG und GA verwendet und ihre Besonderheiten beschrieben, soweit dies in den jeweiligen Arbeiten auch erfolgte.

1.2.1. Lokalisations-Klassifikation nach Strickland und Mackay

Die Einteilungen nach Lokalisation beruhen auf einem unterschiedlichen Verhalten von Antrum und Corpus ventriculi bezüglich des Gastritisstadiums.

Strickland und Mackay (377) unterteilen dabei in die Typen A und B.

Der Typ A ist definiert durch eine diffuse at.G. im Corpus ventriculi (Abb. 3). Das Antrum zeigt dagegen eine intakte oder nur geringergradig entzündlich veränderte Schleimhaut.

Der Typ B weist dagegen eine at.G. der Antrum mucosa (Abb. 4)

verbunden mit einer wiederum unversehrten oder weniger stark gastritisch alterierten Corpusmucosa auf. Im Rahmen der pylorocardialen Expansion des Typs B (Kapitel "Entwicklungsdynamik") können im Corpus ventriculi auch hier Drüsenatrophien auftreten. Sie sind aber mehr multifokal (377) und nehmen cardialwärts an Stärke ab (364).

Auch beim Typ A kann es bei längerem Bestehen zum Auftreten von atrophischen Veränderungen im Antrum kommen. Dies wird durch cardiopylore Expansion des Typs A (364) bzw. durch Zusammentreffen der Typen A und B beim gleichen Patienten erklärt (377). Glass und Pitchumoni (300) sprechen bei der diffusen at.G. des Magens auch vom Gastritis-Typ AB (AB+: diffuse at.G. plus Belegzellantikörper (PCA) im Serum; AB-: ohne PCA).

Den Beweis, daß es sich bei den Typen A und B tatsächlich um eigenständige Krankheitsbilder handelt, lieferten Ihamaäki u.a. (178) mittels Familienuntersuchungen. Es fand sich eine getrennte familiäre Aggregation der beiden Typen sowie unterschiedliche Altersentwicklungslinien.

1.3. Morphologie

Die chronische Gastritis stellt ein morphologisches Krankheitsbild dar. Entsprechend ist eine exakte Diagnose auch nur durch die histologische Beurteilung intravital entnommener Magenschleim-

hautbiopsien möglich (46,229,233,267,364,440). Elster (95) und Henning (164) bewiesen mittels vergleichender Untersuchung multipler Corpusbiopsien beim gleichen Patienten, daß die Gewebeproben auch wirklich als repräsentativ anzusehen sind. Röntgenologische Verfahren sind für die Diagnose ungeeignet (229,233,364,386). Auch makroskopisch-endoskopisch gibt es nur einige vage Hinweise (46,81,138,151,229,233,290,364,386):

- makroskopisch sichtbares Ödem,
 - umschriebene Rötung mit Fibrinausschwitzung,
 - Abflachung der Falten,
 - grünlich-graue bis grau-rosa Farbe der Mucosa,
 - Sichtbarwerden eines blauen (venösen) oder roten (arteriellen) Gefäßnetzes, das die Schleimhaut vorwölbt.
- } Obg.

} at.G.

1.3.1. Oberflächengastritis

Als morphologisches Äquivalent einer unaufhörlichen Auseinandersetzung der Magenschleimhaut mit den in der Nahrung aufgenommenen körperfremden lebenden und unbelebten Materialien sowie durch die Reizwirkung des sauren, proteolytisch aktiven Magensaftes findet sich in der Magenschleimhaut bereits unter Normalbedingungen eine sogenannte physiologische Entzündung (287,288). Es handelt sich dabei um das Auftreten einiger Entzündungszellen (Granulocyten, Monocyten, Lymphocyten und Plasmazellen) in der

Lamina propria mucosae, wobei sogar vereinzelt Granulocyten und Monocyten das Oberflächenepithel (Ob.fl.epithel) ohne Defekt durchwandern.

Die Oberflächengastritis (Obg.) ist charakterisiert durch eine "pathologische" Zellinfiltration der Lamina propria (Abb. 1).

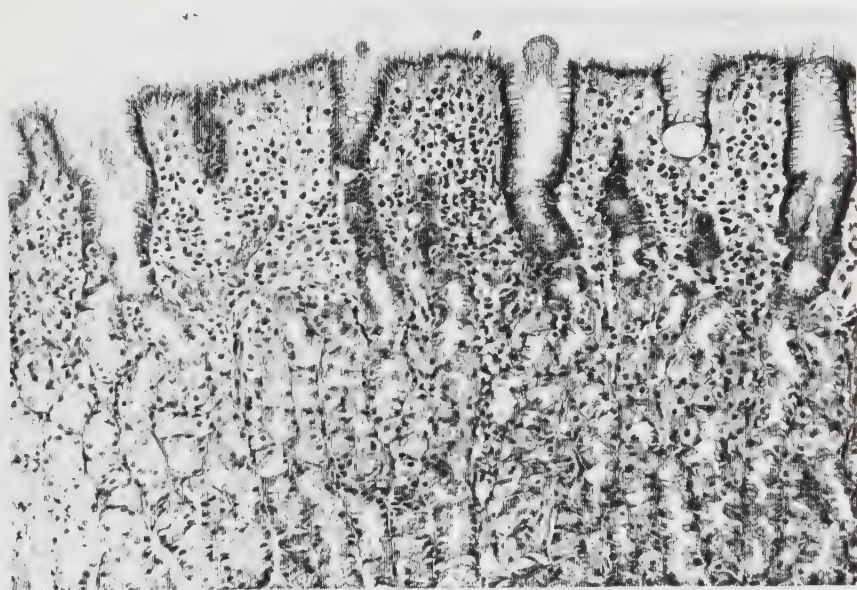


Abb. 1 Diskrete Obg. im Corpus ventriculi.

Bandartig interfoveolär gelegene Infiltration aus
Lymphocyten, Plasmazellen und einzelnen Leukocyten.

Diese pathologische Entzündung, d.h. Gastritis, unterscheidet sich von der "physiologischen" Entzündung durch das Auftreten von Gewebsdefekten, entzündlicher Hyperaemie mit Fibrinaustritt und Verstärkung der Zelldichte.

Die Entzündungszellen der CG bestehen überwiegend aus Plasmazellen, Lymphocyten und eosinophilen Granulocyten (46,81,138, 229,233,290,364,386; Abb. 1); im akuten Schub können auch vereinzelt neutrophile Granulocyten auftreten (229). Die Lokalisation der Zellinfiltration ist bei der Obg. auf das subepitheliale Stroma und auf die Region der Magengrübchen beschränkt (229,233,364). Die Lamina propria ist durch ein Ödem aufgelockert (46,81,130,138,229,233,290,364,386). Die hyperaemischen Gefäße zeigen zum Teil Fibrinaustritte und Erythrocytenextravasate (119,233).

Das Ob.fl.epithel weist degenerativ-regenerativ bedingte Zellveränderungen auf: Epithelnekrosen bis hin zu Erosionen; plumpe, kubische Zellen; hyperchromatische, vergrößerte Kerne; vermindertes, basophileres Cytoplasma; verminderten Schleimgehalt; foveoläre Hyperplasie; Dysplasie I. Grades (40,46,81,130,138, 229,233,290,298,364,386).

1.3.2. Oberflächengastritis mit beginnender Atrophie

Bei der Oberflächengastritis mit beginnender Atrophie (Obg. +

beg.At.) hat die Stärke der entzündlichen Zellinfiltration gegenüber der Obg. zugenommen. Das Rundzellinfiltrat zeigt dabei außerdem ein Übergreifen auf den Bereich der Drüsenkörperschicht (233,290,364; Abb. 2). Ein zweites Determina-

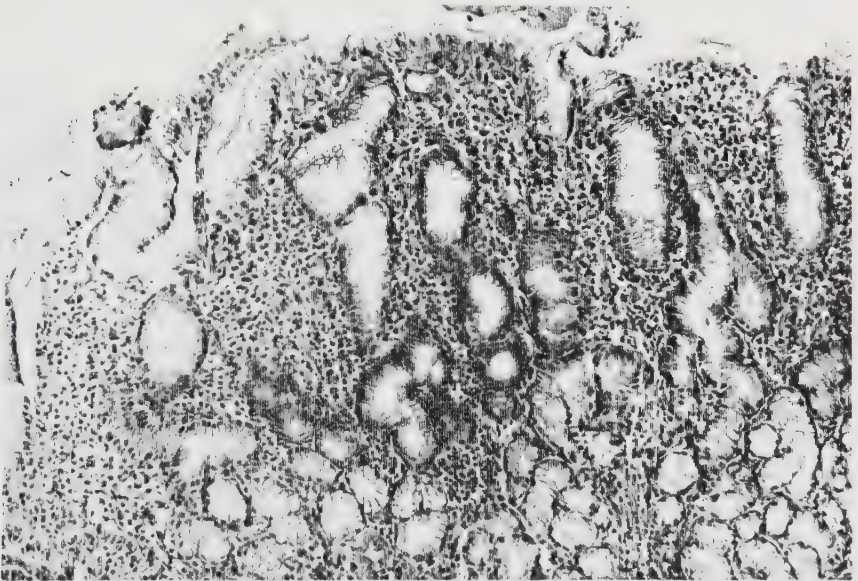


Abb. 2 Ausgeprägte Oberflächengastritis im Antrum ventriculi.

Dichte lympholeukocytäre Infiltrate mit Übergreifen der Infiltration auf die spezifischen Drüsen. Dilatation, Schlängelung und Verlängerung der Grübchen.

tionsmerkmal ist das Auftreten vereinzelter Nekrosen der spezifischen Drüsenzellen. Demzufolge tritt bei diesem CG-Stadium bereits eine Dickenabnahme des Stratum glandulare auf (226,227). Die Schleimhautdicke kann dabei insgesamt aufgrund einer kompensatorisch wirkenden foveolären Hyperplasie (fov.Hyperplasie) völlig den Normwerten entsprechen (290).

Die Veränderungen im Oberflächenepithel und in der Lamina propria entsprechen der Obg., sie sind häufig aber ausgeprägter (233,290,364). Im Schleimhautbindegewebe kann es bisweilen bereits zum Auftreten einer lymphatischen Hyperplasie kommen (290).

1.3.3. Atrophische Gastritis

Charakteristikum der atrophischen Gastritis (at.G.) ist, wie aus dem Namen hervorgeht, der zunehmende Untergang der spezifischen Drüsenzellen (46,81,130,138,229,233,290,298,364,386; Abb. 3,4). Entsprechend findet sich eine starke Dickenabnahme des Stratum glandulare (226,227,290). Dabei kann die Gesamtmucosadicke durch kompensatorische foveoläre Hyperplasie (Vergrößerung des Oberflächenepithels vor allem durch Verlängerung der Magengrübchen) weiterhin völlig normal bleiben. Die G-Zell-Masse im Antrum ventriculi kann bei der at.G. auf zweierlei Arten verändert sein (233,377):

1. Reduktion der G-Zell-Masse entsprechend dem Schweregrad der

Antrumgastritis;

2. Zunahme der G-Zell-Masse bei der Corpus-at.G. mit intakter oder gering entzündlich veränderter Antrummucosa. Die Ursache dieser G-Zell-Hyperplasie wird im Kapitel "Magenfunktion" erläutert werden.

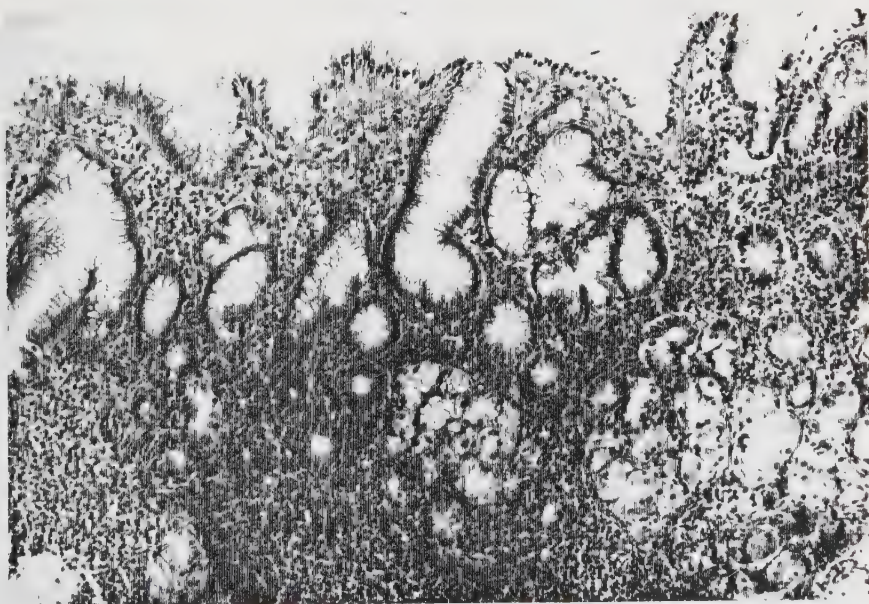


Abb. 3 Atrophische Gastritis im Corpus ventriculi.

Ausgeprägte Reduktion der spezifischen Drüsen mit dichter entzündlicher Zellinfiltration in der Lamina propria und mäßiger Verlängerung der Foveolae gastricae.

Ödem und Zellinfiltration haben bei der at.G. die gesamte Breite der Lamina propria ergriffen (46,81,130,138,229,233, 290,298,364,386). Über der Muscularis mucosae verdichten sich die Rundzellen häufig zu kleinen Lymphfollikeln, die sogar Keimzentren aufweisen können (349). Neben Ödem, Fibrinnetzen, Hyperaemie und Erythrocytenextravasaten kann im Schleimhautbindegewebe

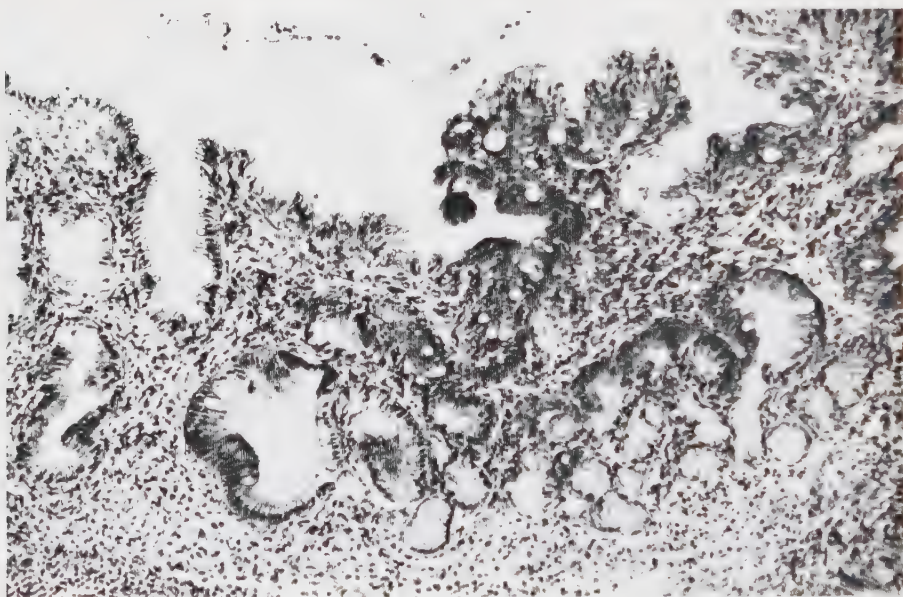


Abb. 4 Atrophische Gastritis im Antrum ventriculi
mit erheblichen Proliferationsvorgängen an
Deck- und Grübchenepithel. Als Folge sieht man
knospenförmige und pseudopolypöse Vorwölbungen.

auch eine stärkere Fibrose auftreten (46,130,233). Diese dürfte durch das chronische Ödem induziert werden. Dieses ist auch für Veränderungen der Muscularis mucosae verantwortlich; das Muskelband ist verdickt und aufgesplittert (133,233, 289).

Das Ob.fl.epithel weist wiederum die degenerativ-regenerativ bedingten Veränderungen auf, meist sogar in verstärktem Ausmaß. Neben der häufigen foveolären Hyperplasie (fov.Hyperplasie) treten bei der at.G. auch verstärkt Dysplasien (D.) auf (46,151,278, 290,311,436). Bei der foveolären Hyperplasie handelt es sich um eine Vermehrung der Ob.fl.epithelzellen mit Verlängerung der Magengrübchen und der Leistenspitzen. Die Dysplasien sind charakterisiert durch Zellatypien, abnorme Differenzierung und abnormen histologischen Aufbau (137,278,290). Von den leichten zu den schweren D.-Stadien finden sich in zunehmendem Maße folgende Veränderungen: Zellpleomorphie, Hyperchromasie, vergrößerte Kern-Plasma-Relation, z.T. verstärkte Cytoplasmabasophilie sowie Verlust der normalen basalen Kernanordnung als Ausdruck der Zellatypie; Verminderung, Veränderung oder gar Verlust der Sekretionsprodukte der Magenepithelien sowie Verminderung bzw. Verlust der Becher- und Panethschen Körnerzellen in intestinal-metaplastischen Herden als Ausdruck der abnormen Differenzierung; irreguläre Kryptenstrukturen, Ausbildung von Epithelknospen und mehrreihigem Epithel sowie pseudopolypöse Vorwölbung des

Epithels als Ausdruck der Strukturabnormalität. Überwiegend findet sich dabei bei der at.G. die milde Dysplasie (278) bzw. Dysplasie 1. Grades (D.I) (290).

Auch Veränderungen an den Zellorganellen treten auf (3,49,80, 306): Vakuolisierung von Mitochondrien und Verminderung ihres Umfanges sowie ihrer Zahl in Belegzellen und schleimbildendem Ob.fl.epithel; Auftreten von Restkörpern (dense bodies) in unterschiedlicher Größe, Form und Dichte im Cytoplasma der Belegzellen; Dilatation des ER und der Ribosomen in Haupt- und schleimproduzierenden Zellen; Zunahme des Golgi-Apparates; Verklumpung von Kernchromatin. Ciao und Weisberg (49) sahen diese Veränderungen zum Teil jedoch bereits bei intakter Mucosa. Sie schlossen daraus, daß es sich um quantitative und nicht um qualitative Veränderungen handelt.

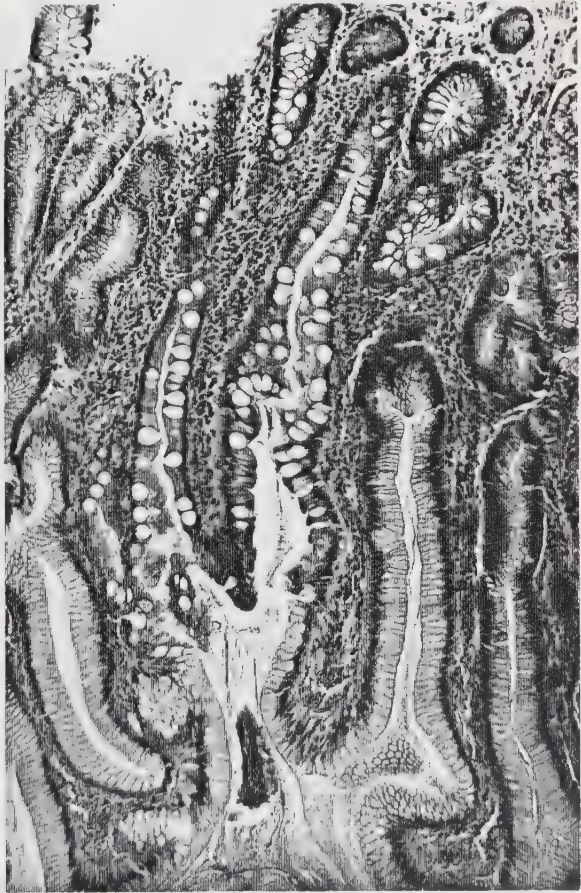
Auch Veränderungen im Zuge von Reifungsdefekten treten bei der CG auf, wobei sich bei der at.G. die stärksten Grade finden (125,282). Die Reifungsdefekte äußern sich vor allem in einer Zunahme der Kerngröße, Veränderungen des Gehaltes an Kernmaterial (zunächst zunehmend, dann abnehmend), irregulär verteiltem Kernmaterial, Zunahme des Heterochromatins und Fragmentationen der Kernmembran.

Ein sehr häufiges Phänomen bei der at.G. ist das Auftreten metaplastischer Veränderungen - diese können sich am Drüsen-

parenchym des Corpus ventriculi als pseudopylorische Metaplasie (PPM) und am Ob.fl.epithel aller Magenabschnitte als intestinale Metaplasie (IM) (Abb.5 - 7) äußern (46,81,130,

Abb. 5 IM im Antrum:

Zotten mit Entero-
cyten; Krypten mit
Becherzellen. Am
Kryptengrund ver-
einzelt Panethsche
Körnerzellen und
undifferenzierte
Stammzellen.



138,229,233,290,364,386). Ihre Entstehung geht nach Eder (93) auf eine Änderung der Differenzierungsrichtung der indifferenten Stammzellen zurück. Ihre Häufigkeit korreliert mit der Schwere der CG (255).

Im Zuge der PPM, die im Corpus ventriculi meist der IM vorausgeht (130), werden die Corpusdrüsen durch mukoide Drüsen wie

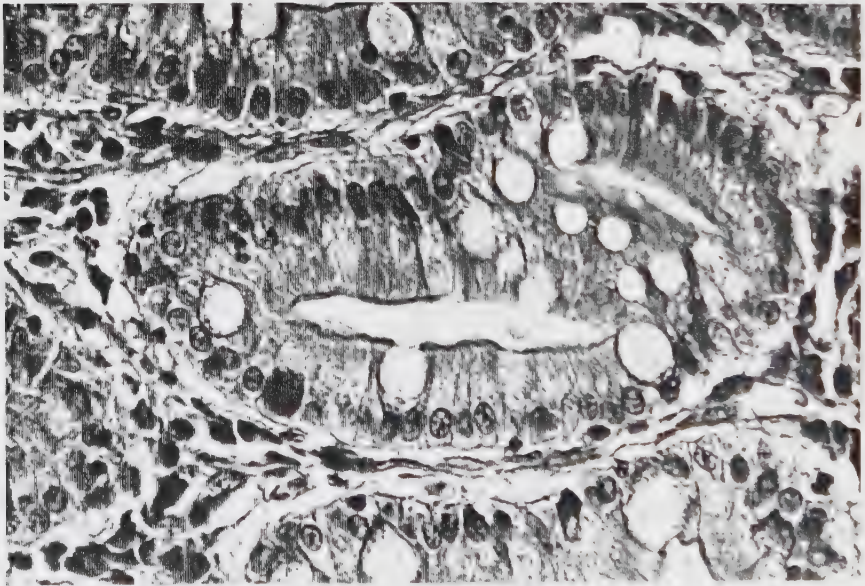


Abb. 6 Kryptisch umgewandeltes Magengrübchen.

Enterocyten mit Bürstensaum, einzelne Becherzellen mit Muzingranula am apikalen Pol sowie eine Panethsche Körnerzelle.



Abb. 7 Enterocolische Metaplasie: Krypten, die nur noch von Becherzellen ausgekleidet werden.

sie physiologisch im Antrum vorkommen, ersetzt (46,81,130, 138,229,233,290,349,364,386). Dabei ändert sich nicht nur die Zellart, sondern auch die Form der Drüenschläuche. Sie sind nun auch im Corpus so stark gewunden wie die Glandulae pyloricae (81). Die Antrum-Corpus-Grenze wird durch die PPM cardiwärts verschoben (Abb. 14).

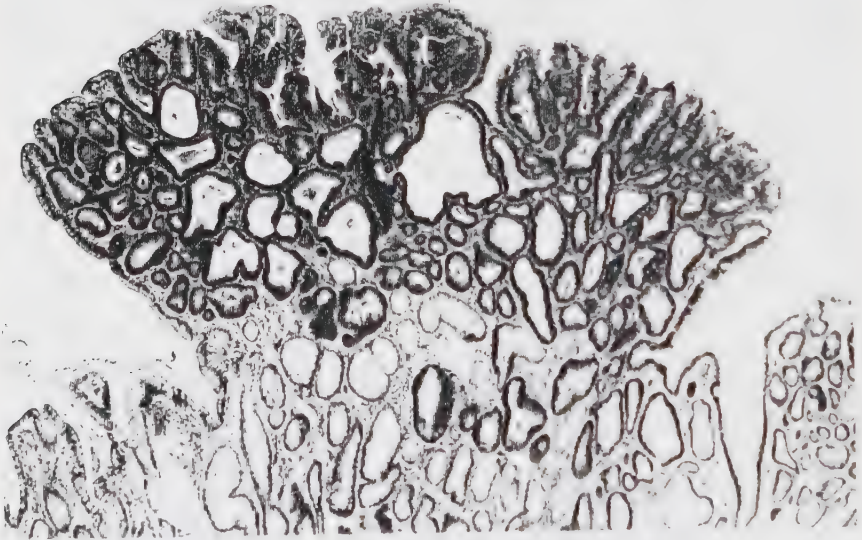


Abb. 8 Proliferierende intestinale Metaplasie mit Aus-
weitung der Proliferationszone bis an die Oberfläche.

"Border line lesion", "protruded type".

Im Rahmen der IM treten an die Stelle der magenspezifischen Ob.fl.epithelien Zellen, die sonst nur im Darm zu finden sind, nämlich Becherzellen, Enterocyten und Panethsche Körnerzellen (Abb. 5,6). Dabei erfährt die Magenschleimhaut auch makroskopisch eine darmähnliche Umwandlung durch Ausbildung zottenartiger Leistenspitzen und kryptenartiger Foveolae gastricae (46,81, 130,138,147,229,233,250,290,349,364,386). Die eigentliche Ursache dieser Umwandlung ist unbekannt. Vermutet werden z.B. Differenzierungsstörungen im Zuge der CG (290) sowie Regression zu embryonalen Verhältnissen (81). Sicher ist nur der Zusammenhang zwischen IM und Gastritis, Alter, Abnahme der Drüsenzahl (d.h. fortgeschrittenen CG-Stadien) und mit geringerer Korrelation mit dem weiblichen Geschlecht (147). Bei der IM können verschiedene Typen unterschieden werden (61,91,133,140,147,244,397, 451). Bedeutsam sind dabei vor allem die Differenzierung in die dünndarmähnliche (d-IM, Abb. 5,6) und die dickdarmähnliche = enterocolische IM (ECM, Abb. 7) sowie die Unterscheidung von ruhender IM (Abb. 5,7) und proliferierender IM (Abb. 8). Die d-IM ist durch Zotten, Krypten, Enterocyten, Panethsche Körnerzellen und Becherzellen charakterisiert. Die seltenere ECM weist im Unterschied dazu nur noch lange Krypten auf, die einzig und allein von stärker mitotisch aktiven Becherzellen ausgekleidet werden. Bei der proliferierenden IM sind im Gegensatz zur ruhenden IM die mitotisch aktiven, undifferenzierten Zellen nicht nur am

Kryptengrund lokalisiert, sondern bis ins Ob.fl.epithel ausgebreitet (57,61,91,95,133,140,147,244,290,396,397,451). Mit den strukturell-architektonischen Veränderungen geht auch ein Funktionswandel einher, da die Zellen der IM nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell den Darmzellen entsprechen (46, 81,130,138,147,229,233,250,290,349,364,386). So ist z.B. die d-IM zur Absorption von Fetten und Glucose fähig (81).

Die Unterscheidung zwischen CAG und GA, die von Wood durchgeführt wurde, liegt vor allem in der Stärke des Ausmaßes der Drüsenatrophie, die GA stellt das "ausgebrannte" Schlußstadium der CG dar (46,130,233). Entsprechend der "ausgebrannten" Magenschleimhaut ist die Stärke der Zellinfiltration und der Veränderungen des Ob.fl.epithels häufig geringer ausgeprägt als bei der CAG. Reziprok mit der Abnahme der Entzündungszellen geht nach Lambert (233) eine Vermehrung der Fibrose der Lamina propria einher. Die GA ist jedoch nicht allgemein akzeptiert. So lehnt z.B. Schindler (386) die GA mit dem Hinweis ab, daß die Entzündung jederzeit mit erneut starker Zellinfiltration, Ödem und Nekrosen wieder aufflackern kann.

1.4. Veränderungen der Magenfunktionen bei der Chronischen Gastritis

1.4.1. Säure-Sekretion

Das Verhalten der Säuresekretion bei der Corpus-Obg. ist nicht

einheitlich. Die maximale HCl-Abgabe (PAO), die proportional zur Belegzellmasse ist (37), kann erniedrigt, normal und sogar erhöht sein (29,81,142,222,290). Insgesamt ist bei der Obg. aber bei vergrößerter Streubreite der Mittelwert der HCl-Sekretion durch die Belegzellen erniedrigt (81; Abb. 9). Untersuchungen zur Gesamtflüssigkeitssekretion liefern dieselben differenteren Ergebnisse (81,142) wie die zur Säuresekretion.

Bei der Obg.+beg.At. sind die Aussagen dagegen einheitlich - Erniedrigung von basalem und stimuliertem Sekret- und Säurevolumen (142,222,290).

Bei der at.G. des Corpus ventriculi treten die stärksten Verminderungen von Säure- und Volumensekretion auf (81,142,223,290). Fast stets liegt eine Hypo- oder Achlorhydrie vor. Umgekehrt

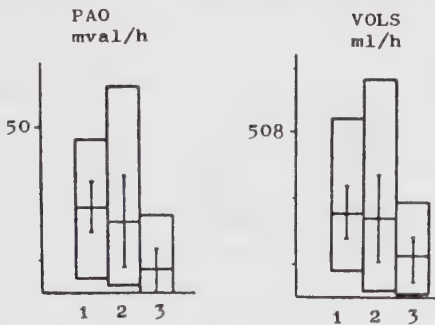


Abb. 9 PAO und VOLS bei histologisch normaler Schleimhaut (1), Oberflächengastritis (2) und bei atrophischer Gastritis (3) bei Männern (gezeichnet nach Abbildung aus 81).

entspricht die Achlorhydrie einer Belegzellatrophie von 80 - 100 % aller Zellen, die extreme Hypochlorhydrie (0,3 - 2,5 mval/h) einer von mehr als 60 % und die Hypochlorhydrie (< 10 mval/h) von mehr als 20 % (267).

Der Typ A prädisponiert durch die Lage seiner at.G. im Corpus damit zur Achlorhydrie (255,267,364,377). Beim Typ B hängt das Verhalten der HCl-Sekretion vom morphologischen Befund der Corpusschleimhaut ab. Erst im Rahmen der Expansion des Typs B fällt die HCl-Sekretion zunehmend ab (255,364,377).

Bei Achlorhydrie finden sich vermehrt säuresekretions-

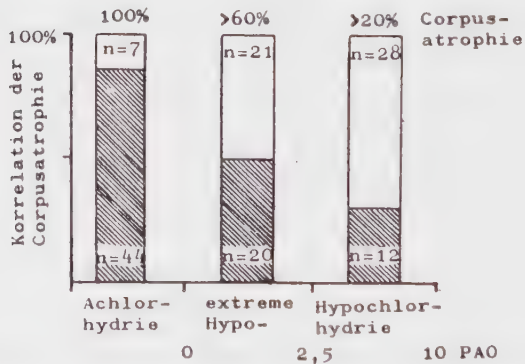


Abb. 10 Prozentuale Aufteilung der mit der HCl-Sekretion

korrelierenden und nicht korrelierenden (weiß) Corpusschleimhautbefunde in den angegebenen Gruppen (gez.n.

Abb. aus 267).

hemmende Substanzen im Magensaft, insbesondere das Gastrone = gastric inhibitory polypeptide (GIP) (81,126). Dieses Geweshormon des Dünndarms könnte einerseits durch die IM vermehrt in den Magen gelangen, andererseits als Reaktion auf den beim Typ A häufig erhöhten Gastrinspiegel (GIP = physiologisches Antigastrin). Die letztere These wird z.B. durch die Untersuchung von Polak u.a. (303) unterstützt, die bei Patienten mit Achlorhydrie und erhöhten Gastrinwerten eine Hyperplasie der GIP-produzierenden Zellen ermittelten. Das vermehrte Auftreten dieser Verbindungen könnte die Ursache sein, daß eine Achlorhydrie bereits auftreten kann, obwohl noch Belegzellen vorhanden sind.

Die Achlorhydrie stellt jedoch keinen Marker der Corpus-at.G. dar. Verantwortlich dafür sind die nach Henning (165) als "funktionelle Achylien" bezeichneten Fälle. Es werden damit Zustände von verminderter Säuresekretion bezeichnet, denen kein entsprechendes histologisches Korrelat der Magenschleimhaut zugrunde liegt (Abb. 10). Miederer fand dabei in der Gruppe der funktionellen Hypochlorhydrien auffallend viele Frauen. Würde man den unteren Normwert für Frauen von 10 mval/h auf 7,7 mval/h senken, den Ewers u.a. (98) als niedrigsten Wert bei magengesunden Frauen fanden, so würden 40 % der Frauen mit funktioneller Hypochlorhydrie in die Normochlorhydrie "aufsteigen".

1.4.2. Intrinsic-Faktor

Die Intrinsic-Faktor-Produktion und -Sekretion durch die Belegzellen, die für die B12-Resorption entscheidend ist, erfolgt unter Normalbedingungen gekoppelt zur Säuresekretion (55,81,85, 141,166,192,233). Beim Voranschreiten der Corpus-CG von der Obg. zur at.G. findet sich eine zunehmende Verminderung der IF-Sekretion (Abb. 11). Dabei sistiert die IF-Sekretion jedoch erst später als die Säuresekretion und stellt somit einen empfindlicheren Marker der Atrophie dar (7,81,187,430). Somit prädisponiert wiederum der Typ A besonders zum Absinken der IF-Sekretion, während es beim Typ B erst im Rahmen der Expansion zu dieser Folge kommt.

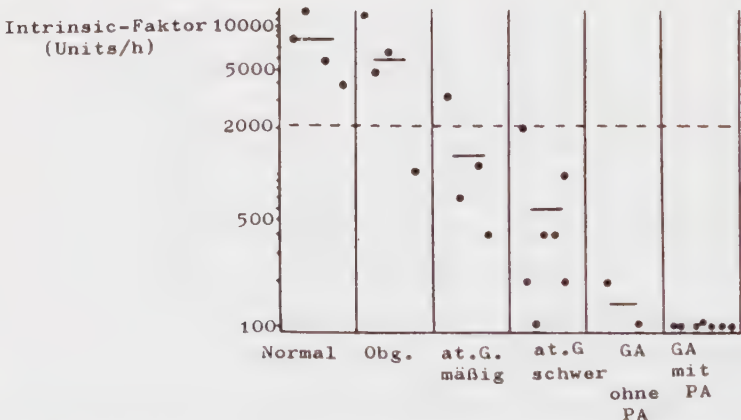


Abb. 11 IF-Sekretion in Abhängigkeit von der Magenhistologie
(Einzelwert; - Mittelwert) (gez.n. Abb. aus 7).

1.4.3. Enzymsekretion

Auch die Sekretion der Proteasen und der Lipase durch die Hauptzellen der Corpusdrüsen erfolgt gekoppelt an die HCl-Sekretion (81,209,416). Bei der Corpus-at.G. (Typ A; expandierter Typ B) geht mit dem Untergang der Hauptzellen auch die Enzymsekretion zurück. Dabei kann die Säuresekretion schon vor der Enzymsekretion sistieren (127).

Samloff u.a. (333) geben an, mit Serumpepsinogen I (PG I) und II (PG II) einen Gastritismarker gefunden zu haben. Bei der Obg. sind PG I und II im Serum erhöht, wobei das Verhältnis der beiden zugunsten des PG II verschoben ist. Bei milder at.G. fanden sie PG II signifikant erhöht; bei schwerer at.G. liegt PG II im Normbereich, während PG I signifikant erniedrigt ist. Kritisch muß dazu jedoch bemerkt werden, daß PG I und II bestenfalls einen Marker der Corpus-CG darstellen und somit Aussagen über die Antrumschleimhaut und den at.G.-Typ nicht zulassen.

1.4.4. Schleim

Die Bildung der schützenden Schleimschicht erfolgt im Ob.fl.epithel, in den Nebenzellen der Corpusdrüsen und in den Pylorus- und Cardiadrüsen (243).

Bei der CG ist die Schleimbildung durch die Proliferationssteigerung und die damit verbundene verminderte Ausdifferenzierungs-

zeit (290) gestört. Somit findet sich die stärkste Verminderung bei at.G., bei der undifferenzierten, proliferativ aktiven fov. Hyperplasie und bei den Dysplasien, die mit der stärksten Proliferationssteigerung einhergehen. Folge der verminderten bis aufgehobenen (schwere Dysplasien) Schleimbildung ist eine erhöhte Schädigungsempfindlichkeit mit Auftreten von Erosionen (253).

Im Zuge der IM tritt auch ein Wechsel der Schleimqualität auf, vom mukoiden Magenschleim zum mukösen Darmschleim (440). Dabei sind nach Heilmann (147) die Glykoproteide bei der d-IM vorwiegend gemischt, während bei der ECM die sauren Muzine überwiegen. Ein häufigeres Auftreten von Erosionen als Folge des Wandels der Schleimqualität wird wahrscheinlich nur durch die verminderte Säuresekretion bei der at.G. verhindert (93).

Im Rahmen der voll ausdifferenzierten fov. Hyperplasie (starke Vermehrung der schleimproduzierenden Ob.fl.epithelien) kann es bei der at.G. aber auch zu einem Zuviel an Schleimproduktion kommen. Im Extremfall kann sogar ein Elektrolyt- und Eiweißmangelsyndrom dadurch induziert werden (290).

1.4.5. Gastrin

Gastrin wird von den G-Zellen der Antrumdrüsen gebildet, an das Blutsystem abgegeben und stimuliert als Hauptwirkung die Salzsäuresekretion der Belegzellen (41,68,136,209,235,246,255,258,

267,268,281,366,413,434,435).

Die at.G. wird durch das Verhalten des Serumgastrinspiegels in zwei Gruppen getrennt - eine Gruppe mit erhöhten Werten und eine mit Werten im Normbereich (Tab. 1). In der Gruppe mit erhöhten Gastrinspiegeln findet man nur Typ A-Gastritiden, in der zweiten Gruppe alle Typ B-Gastritiden sowie auch Typ A-Gastritiden (46, 116,123,219,255,267,364,374,377).

Ursache der Gastrinerhöhung bei einem Teil der Typ A-Gastritiden ist eine ständige Stimulierung der Gastrinfreisetzung durch feh-

Tabelle 1 Serumgastrinspiegel in Abhängigkeit von der Histologie (aus 46)

Fallzahlen	Histologie		Gastrinspiegel	
	Antrum	Corpus	Fasten	Stimuliert
13	N	N	65 ± 28	100 ± 21
12	A	N	70 ± 26	93 ± 15
5	A	S	60 ± 17	110 ± 24
4	A	P	76 ± 14	95 ± 22
15	N	A	515 ± 186	1640 ± 325
7	S	A	155 ± 36	250 ± 42
5	A	A	80 ± 24	108 ± 16

N = Normale Mucosa; S = Obg.; P = Obg.+beg.At.; A = at.G.

lenden negativen Feedback, da die hemmend wirkende HCl-Sekretion durch die Atrophie der Belegzellen auf Gastrinreiz nicht erfolgen kann (120,123,255,259,260,267,400,448). Die Störung des Regelkreises tritt dabei oberhalb eines pH-Wertes von 5,5 (209) bzw. 6,0 (120,259) bzw. eines PAO-Wertes unter 2,5 mval/h (267) auf. Die Erhöhung des Serumgastrinwertes wird gefördert durch eine Hyperplasie der G-Zellen infolge der Dauerstimulation und durch die PPM (69,255,302,326). Stopik und Hampel (372) stellen bei Achlorhydrie auch eine Erhöhung des Plasmahistaminspiegels fest. Ihrer Meinung nach ist ein initialer Histaminausstoß der Anlaß der Säuresekretion und daher der Histaminspiegel durch den fehlenden negativen Feedback ebenfalls erhöht.

Beim Typ B werden durch die at.G. des Antrum ventriculi auch die G-Zellen mit zerstört (233,255,374,377). Dennoch bleiben die Serumgastrinwerte im Normbereich, da es zu einer Hyperplasie der extragastralen Gastrin-produzierenden Zellen kommt (303). Da erhöhte Gastrinspiegel nur auftreten, solange weniger als 50 % der Antrumfläche entzündlich verändert sind (266,267), finden sich in der zweiten Gruppe auch Typ A-Gastritiden (cardiopylore Expansion) (Tab. 1). Die Ursache muß in einer Störung des Regelmechanismusses liegen (267), da die Hemmung der Gastrinfreisetzung schon bei noch normaler G-Zell-Masse auftritt.

1.4.6. Biochemische Veränderungen

Die Untersuchungsergebnisse über Enzymveränderungen bei der CG sind widersprüchlich. Während einige Untersucher keine Veränderungen feststellen konnten (33,175,341), geben Stoffels u.a. (371) eine Aktivitätsverminderung mitochondrialer und anderer, im Dienste der Energiebereitstellung stehender Enzyme in den Belegzellen an. Mit dieser Aktivitätsverminderung erklären Stoffels u.a. auch die im Vergleich zur Belegzellatrophie schnellere Abnahme der Säuresekretion. Auch Aktivitätszunahmen werden berichtet. Diese betreffen die saure Phosphatase, die zum Teil diffus in den Ob.fl.epithelien verteilt ist, was als Ausdruck zellulärer Dysfunktion mit Freisetzung lysosomaler Enzyme angesehen wird.

Besonders starke Veränderungen treten bei der IM auf, da sie nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell dem Darmepithel gleicht (46,81,130,138,147,229,233,250,290,349,364,386). Entsprechend treten z.B. bei der d-IM auch Enzyme digestiver Natur auf. Ihre Aktivität beträgt jedoch nur ca. 1/10 der Wirksamkeit der Verdauungsenzyme im Dünndarm (81).

1.5. Häufigkeit und Entwicklungsdynamik der Chronischen Gastritis

1.5.1. Häufigkeit

Die CG-Morbidität zeigt große regionale und rassische Unterschiede

(45,56,175,280,290,364). Morbiditätsdaten für die deutsche Bevölkerung stammen von Öhlert (290; Tab. 2). Insgesamt ermittelte er eine at.G.-Häufigkeit von 14,1 % der untersuchten Patienten. Die Erkrankungshäufigkeit ist dabei unabhängig von Oberbauchbeschwerden, d.h. die CG ist bei Patienten mit und ohne Symptomatik gleich häufig (157,233,349,350,354).

Strickland und Mackay (377) geben die Morbidität des Typs A mit 6 %, die des Typs B mit 22 % an. Diese Häufigkeiten ermittelten sie in Finnland, einem Land mit großer CG-Morbidität (373). Das Antrum ventriculi wird nicht nur von der at.G., sondern auch von der CG insgesamt häufiger alteriert (215,265,290, 296,339,364,377,421). Öhlert (290) gibt den Anteil der alleini-

Tabelle 2 CG-Morbidität in einer deutschen Bevölkerung. Stufenbiopsien bei insgesamt 278 Patienten (aus 290)

Entnahmeort	Normal	Obg.	Obg.+beg.At.	at.G.
Pylorus- Antrum	42,3 %	47,8 %	3,5 %	6,4 %
Antrum- Corpus-Grenze	37,5 %	53,2 %	3,1 %	6,2 %
Corpus	62,4 %	32,0 %	2,2 %	3,4 %
Cardia	74,7 %	21,0 %	1,1 %	3,2 %

gen Antrum-CG mit 75 %, der alleinigen Corpus-CG mit 12,6 % und der diffusen CG mit 12,4 % aller chronischen Gastritiden an. Für die diffuse CG finden sich jedoch auch höhere Häufigkeitsangaben, von 13 - 48,2 % (178,265,296,298,421).

Die CG-Prävalenz steigt mit dem Alter (162,163,175, 204,218,275,290,349,352,354,364,377,421,422) (Tab. 2, Abb. 12). Dabei bleibt die Häufigkeit der Obg. relativ konstant, während die der at.G. zunimmt (162,290,298,349,352,364). Über die Geschlechtsverhältnisse bei der CG und at.G. herrscht Uneinigkeit. Teils wird eine "Bevorzugung" der Frauen (175,306,377), teils der Männer (290) und teils keine Geschlechtsdifferenz (437) angegeben.

Tabelle 3 Häufigkeit der at.G. und IM in verschiedenen Altersgruppen (aus 290)

Alters- stufe	<u>Antrum ventriculi</u>				<u>Corpus ventriculi</u>			
	männlich		weiblich		männlich		weiblich	
	at.G.	IM	at.G.	IM	at.G.	IM	at.G.	IM
bis 39	13,5%	8,0%	8,9%	5,7%	5,8%	1,8%	7,8%	4,7%
bis 49	18,2%	16,1%	11,8%	11,8%	7,2%	-	9,5%	3,6%
bis 59	26,1%	16,4%	27,5%	14,7%	17,6%	10,6%	15,2%	7,6%
bis 69	25,8%	23,8%	27,2%	20,3%	18,5%	17,1%	21,6%	9,7%
bis 79	30,4%	31,3%	38,0%	23,2%	20,0%	10,0%	32,8%	12,1%

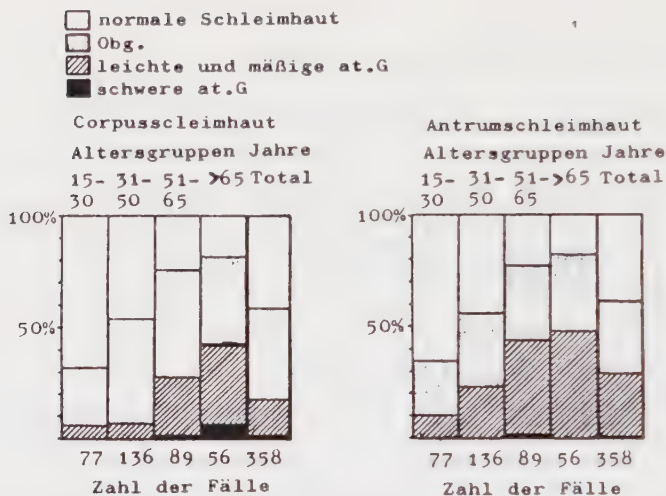


Abb. 12 Häufigkeit der einzelnen Gastritisformen in der Antrum- und Corpusschleimhaut bei vier Altersgruppen im Vergleich (gez.n.Abb. aus 352).

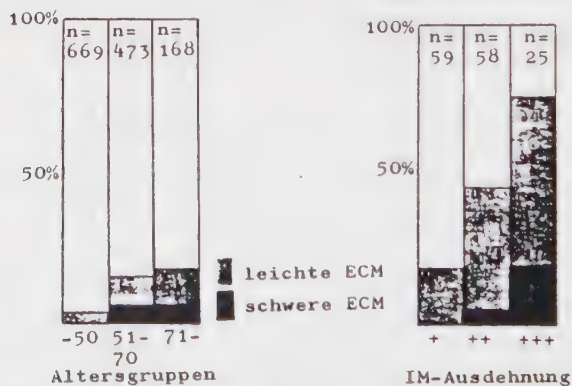


Abb. 13 Häufigkeitszunahme der ECM mit dem Alter und mit der Ausdehnung der IM (gez.n.Abb. aus 343).

Die mittlere Häufigkeit der IM für die deutsche Bevölkerung errechnete Öhlert (290) mit 16,7 %. Auch hier findet sich ein Anwachsen mit dem Alter (Tab. 3) und eine häufigere Lokalisation im Antrum (147,233,271,290,325,397,449). Die PPM weist nahezu die gleiche Altersverteilung wie die IM auf (349). Dies dürfte darauf beruhen, daß beide vorwiegend im Zuge der at.G. auftreten. Die Häufigkeit der ECM nimmt mit steigendem Alter und mit zunehmender Ausdehnung der Gesamt-IM zu (343; Abb. 13).

1.5.2. Entwicklungsdynamik

Siurala u.a. zeigten mit Hilfe einer Langzeitverlaufsstudie (346,347,348) auf, daß es sich bei der CG um einen dynamischen Krankheitsprozeß handelt mit Entwicklung von der Obg. hin zur at.G. Die Übergangszeit zwischen Obg. und at.G. geben sie mit 16,8 - 18,91 Jahren an. Die jährliche Zuwachsrate der CG bestimmten sie mit $1,4 \pm 0,1$ %.

Kekki u.a. (212) verglichen die Dynamik der Antrum- und der Corpus-CG miteinander. Es zeigte sich, daß die Antrum-CG früher beginnt, wohingegen die Corpus-CG eine rapidere Progression aufweist.

Rösch, Demling und Elster (313) konnten ebenfalls mittels einer Longitudinalstudie beweisen, daß die CG aus jedem Stadium heraus rückbildungsfähig ist. Trotz der Möglichkeit der Reversibilität

tendiert die CG mehr zur Persistenz und Progression (81,130, 212,346-349,364,377,386,418).

Expansionserscheinungen zeigt vor allem der Typ B (215,265,280, 293,294). Eine cardiopylore Expansion des Typs A soll nur selten auftreten (120,293,294,364); von einigen Autoren wird sie sogar ganz verneint (213,267). Durch die PPM beim Typ A bzw. beim ins Corpus expandierenden Typ B wird die Antrum-Corpus-Grenze im Alter nach cranial verschoben (209,215,267,360; Abb. 14).

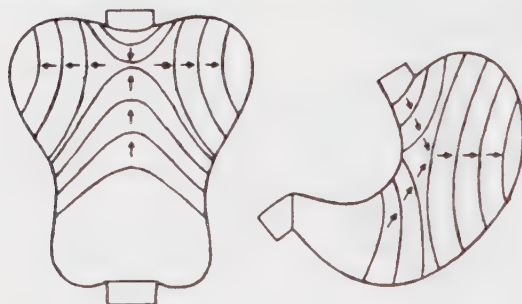


Abb. 14 Verschiebung der Corpus-Antrum-Grenze mit fortschreitendem Schleimhautumbau beim alternden Menschen (gez. n.Abb. aus 280).

1.6. Aetiologie

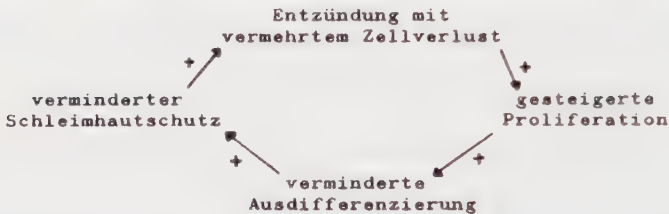
Pathogenetische Gesichtspunkte, die in der Entstehung der CG eine

Rolle spielen könnten, sind vermehrter Zellturnover, insuffiziente Regeneration und Reifungsdefekte.

Proliferation und Zellturnover sind bei der CG gesteigert, wobei die Steigerung von der Obg. zur at.G. hin zunimmt (70,130,233, 290,397,407,436). Einher geht damit eine Verbreiterung der Regenerationszone (40,290,436), die solche Ausmaße erreichen kann, daß mitotisch aktive Zellen im Ob.fl.epithel erscheinen (40,130, 290). Die Verbreiterung der Proliferationszone wird dabei als Ausdruck der gestörten Weiter- bzw. Ausdifferenzierung erklärt (83).

Trotz dieser erhöhten Proliferation der Magenepithelien kommt es zur Atrophie der spezifischen Drüsenzellen. Diese insuffiziente Regeneration könnte nach Öhlert (290) auf einer abnehmenden Regenerationskapazität im Alter beruhen, so daß Zellverlust und/oder -zerstörung nicht mehr ausgeglichen werden können. Eine weitere These ist, daß im Zuge der starken Proliferation und der Entwicklung der neugebildeten Zellen in Richtung Ob.fl.epithel für die Umwandlung der Progenitorzellen in die spezifischen Drüsenzellen "keine Zeit" bleibt, da sie längere Zeit in Anspruch nehmen (71,93,233,436). Dies würde z.B. die häufige fov. Hyperplasie bei at.G. erklären. Da die verstärkte Zellneubildung mit einer verminderten Ausreifung der Epithelzellen einhergeht, könnte eine Entzündung mit vermehrtem Epithelverlust auch folgenden

Circulus vitiosus in Gang setzen:



Andere Autoren führen als mögliche Ursache der CG Reifungsdefekte an (71,125,282,399). Letztendlich führen die Reifungsdefekte jedoch ebenfalls über eine insuffiziente Regeneration zur at.G.

Als mögliche Ursachen des Zellverlustes bzw. -unterganges, die im Zusammenwirken mit gesteigerter Proliferation und Regenerationsstörungen zur CG führen, werden nachstehende Punkte genannt bzw. vermutet.

1.6.1. Exogene Ursachen

Ob rezidivierende akute Gastritiden, die durch Medikamente, Nahrungs-, Genuß- und Konservierungsmittel sowie Streß ausgelöst werden, zu einer chronischen Gastritis führen können, ist umstritten. In den meisten Arbeiten jüngerer Datums wird dies jedoch verneint (z.B. 81,138,229,233,290). Immerhin fanden sich aber unter den 40 Typ B-Patienten von Strickland und Mackay (377)

16 Patienten mit Analgetikaabusus und 4 Patienten mit Alkoholabusus. Die meisten Autoren sprechen dem Alkohol aber nur eine CG-begünstigende Wirkung zu (25,81,84,138,229,290,298,364,438), da er sehr oft mit eiweißarmer Ernährung, Vitaminmangel und toxischer Leberzellschädigung einhergeht - Faktoren, die als Auslöser einer CG angeschuldigt werden oder sogar akzeptiert sind.

Anerkannte exogene Einwirkungen, die zu einer CG führen können, sind: Strahlen (138,229,299), mechanische Schädigung durch Fremdkörper (100,138,229), Verätzung (138,229), Unterernährung (25,61,138,264) sowie Mangel an Vitaminen (B,C,E) und Spurenelementen (Fe^{2+}) (25,61,65,66,77,81,138,141,203,387). Diese ätiologisch wirksamen Faktoren rufen jedoch keineswegs obligat eine CG hervor, sondern in Abhängigkeit von Stärke und Dauer der Einwirkung sowie in Abhängigkeit von individuellen Dispositionen in unterschiedlicher Häufigkeit.

1.6.2. Endogene Faktoren

Die lineare Häufigkeitszunahme der CG mit dem Alter beweist nach Siurala (349), daß spezifische Altersfaktoren in der Genese der CG beteiligt sind. Verantwortlich für die Altersdisposition könnten ein genetischer "Background" (349), eine abnehmende Regenerationskapazität (290) und/oder die längere Expositionszeit

gegenüber Umwelteinflüssen (233) sein.

Krankheiten, bei denen die CG gehäuft gefunden wird, sind vor allem Endokrinopathien (Schilddrüsenkrankheiten (16,81,138,185, 192,261,290), Hypophyseninsuffizienz (138)), Autoimmunkrankheiten (Hypoparathyreoidismus (188), Morbus Addison (138,188,356, 442), juveniler Diabetes mellitus (5,108,190,406), Vitiligo (174), Sjögren-Syndrom (442)), Dermatitis herpetiformis (286), Leber-, Gallenwegs- und Pankreaskrankheiten (81,138,204,388,389) sowie Uraemie (75,138,377) und zehrende Krankheiten (138). Für die CG bei diesen Krankheiten wurde der Begriff der "Begleitgastritis" geprägt (138). Nur ein Teil dieser chronischen Gastritiden stellt aber wirkliche Begleitgastritiden dar, die durch Therapie der Grundkrankheit geheilt werden (81,138). Wegen der hohen CG-Morbidität darf man ein häufiges zufälliges Zusammentreffen nicht außer acht lassen. Die zehrenden Krankheiten könnten über einen Eiweißmangel zur CG führen. Die CG bei Uraemie wird durch Ausscheidung toxischer Substanzen über die Magenschleimhaut hervorgerufen. Dabei kommt es zur Zerstörung der Mucosabarriere mit Rückdiffusion von H^+ -Ionen. Die CG bei Lebercirrhose könnte durch den häufig vorliegenden Vitamin- und Eiweißmangel, durch die verminderte Entgiftung toxischer Substanzen, durch verminderten Cortisonabbau, durch verminderte Durchblutung infolge portaler Stauung und durch verminderte bzw. minderwertige Schleimsynthese verursacht werden. Die positive Koinzidenz der CG mit Endokrino-

pathien und Autoimmunkrankheiten beruht auf ihrer Häufung beim Typ A (27,261,400; mögliche Ursache Literaturkapitel "Genetik").

Sonderformen der CG, auf die ätiologisch und morphologisch nicht näher eingegangen werden soll, sind: die hypertrophischen Gastritiden (z.B. M. Menetrier), die erosive Gastritis, die infektiösen Gastritiden (z.B. Tbc), die allergische Gastritis, die granulomatöse Gastritis (z.B. M. Crohn) sowie die Stauungsgastritis (Ausführungen und Literatur z. B. 81,138, 229,298,386).

1.6.2.1. Gallereflux

Hinweis für die Bedeutsamkeit des Gallerefluxes liefert die CG-Häufigkeitszunahme nach subtotaler Gastrektomie, einer iatrogen ausgelösten Situation, bei der es häufig zum Reflux von Gallensäuren-enthaltenden Duodenalsaftes kommt (10,202,241,297, 424,429). Weiterhin fanden viele Untersucher bei Ulcus ventriculi-Patienten (Typ B assoziiert) signifikant häufiger und in höheren Konzentrationen einen Gallereflux als bei Kontrollgruppen mit intakter Mucosa (36,51,195,309,389,445,452). Der Reflux konnte gastroskopisch bei CG sogar gesehen werden (113). In Tierversuchen konnte durch experimentelle Einleitung von Gallensäuren eine CG ausgelöst werden (48,262).

Die Ursache des Gallerefluxes entdeckten Fisher und Cohen (107),

er ist in einer Funktionsstörung des Pylorus begründet. Während der Ruhedruck im Pylorus noch normal ist, erfolgt auf Sekretin und Cholecystokinin-Pankreozymin pathologischerweise kein Druckanstieg.

Die Wirkungskette ist dabei folgende: Die Gallensäuren lösen als Detergenzien Lipide aus der Zellmembran - die Phospholipase A des Duodenalsaftes oder aus den Magenzellen selbst bildet aus den Lipiden Lysolezithin - Lysolezithin wirkt dann zytotoxisch auf die Magenepithelien - das "Durchbrechen" der Mucosabarriere führt zur Rückdiffusion von H^+ - und Na^+ -Ionen - als Folge kommt es zur Gastrin- und Histaminfreisetzung - dies bedingt eine Freisetzung der aggressiven Faktoren HCl und Pepsin sowie Gefäßveränderungen bis hin zur Zerstörung von Kapillaren und Venolen (19, 74, 75, 121, 284, 310). Dieser Wirkungsmechanismus zeigt auch, daß insbesondere der Kombination von Galle- und Duodenalreflux Bedeutung zukommt (238).

Der Gallereflux ist dabei beim Typ B signifikant öfter und höher konzentriert vorhanden als bei Probanden ohne CG (113). Beim Typ A ist er sehr viel seltener und geringer konzentriert als beim Typ B (231). Umgekehrt fanden Untersucher bei Gallereflux auch gehäuft chronische Gastritiden (Typ B) (26, 45a, 76, 134, 335, 344).

1.6.2.2. Immunologie

Für die Bedeutung der Immunologie bei der Genese der CG, speziell

des Typs A, spricht die gehäufte Koinzidenz mit Autoimmunkrankheiten. Einen weiteren Hinweis auf die mögliche Bedeutung immunologischer Phänomene beim Typ A liefern die Ergebnisse von Glucocorticoid- und Immunsuppressiva-Therapien (192,425). Unter dieser Medikation traten wieder Belegzellen auf und zum Teil auch ein Wechsel der Achlorhydrie zur Hypochlorhydrie (425). Neben der Unterdrückung lokaler immunologischer Reaktionen werden noch andere Wirkungsmechanismen diskutiert:

- Verlängerung der Lebensspanne der Epithelien wie dies im Tierversuch gefunden wurde (256);
- Hemmung unspezifischer entzündlicher Reaktionen;
- Umkehrung von "Abnormalitäten" in Beleg- und Hauptzellen.

Ein häufiges Phänomen bei der Corpus-at.G. ist das Vorliegen von Antikörpern (PCA) im Serum und/oder Magensaft, die gegen ein Lipoprotein der ER-Membran der Belegzellen gerichtet sind (31,52,105,109,110,128,129,193,251,321,352). Dabei liegt in 90 % der PCA-positiven Gastritiden ein Typ A und nur in 10 % ein Typ B vor (193). Die Belegzellantikörper sind als sekundär auf die Antigenfreisetzung aus den Belegzellen im Zuge des Atrophiesierungsprozesses anzusehen. Dafür sprechen folgende Argumente:

- fehlender Zytotoxizitätsbeweis in vitro (192,233,321,395);
- fehlende Demonstration von Antigen-Antikörper-Komplexen auf Belegzellebene;

- Häufigkeitszunahme und Titeranstieg mit zunehmender Schwere des CG-Stadiums sowie wieder abnehmender Titer beim "ausgebrannten" GA-Stadium (46,193,251);
- nicht 100prozentige Inzidenz beim Typ A (31,109,110,126,193, 321,352,376);
- getrennter, aber eng assoziierter Vererbungsmodus von PCA und Typ A (251,288,413,415,418);
- Zellspezifität von PCA (192), die der Atrophie aller Drüsenzellen gegenübersteht;
- fehlende Korrelation zwischen Anwesenheit von PCA und Zellinfiltration in der Magenschleimhaut (251);
- Auftreten von PCA auch beim Typ B im Zuge der Expansion in das Corpus ventriculi (301,419).

Aussagen über einen im Verhältnis zur Zellinfiltration ansteigenden Immunglobulingehalt in der Mucosa bei CG (25,47,126) stehen Untersuchungsergebnisse gegenüber, die keine Veränderung bezüglich des Ig-Gehaltes zwischen normaler Mucosa und CG feststellen konnten. Möglicherweise beruhen diese Differenzen auf dem Vorliegen verschiedener Typen.

Bei Mäusen löste eine Thymektomie eine Gastritis vom Typ A aus, so daß evtl. auch eine Störung der Überwachung des humoralen Systems durch T-Lymphocyten dem Typ A zugrunde liegt (218). Es gibt auch Autoren, die der Meinung sind, daß humorale Autoanti-

körper im Gewebeverband fixierte Zellen nicht angreifen können, wenn nicht gleichzeitig zellvermittelte Immunreaktionen (T-Lymphocyten) erfolgen (145). Elektronenmikroskopisch sahen Irvine u.a. (251) bei einem Patienten mit Obg.+beg.At. Lymphocyten, die über Fortsätze Kontakt mit Beleg- und Hauptzellen aufnahmen, ferner "Umarmungs"- und Invasionstendenzen zeigten. Für die Bedeutsamkeit der T-Lymphocyten in der CG-Genese spricht auch die Übertragbarkeit der CG von einem kranken zu einem primär gesunden Hund mittels Lymphocytentransfusion (111). Ein positiver Leukocytenmigrationstest (Hemmung der Leukocytenmigration durch Freisetzung von Lymphokinin aus sensibilisierten T-Lymphocyten) auf Magenantigene wurde jedoch beim Typ A und beim Typ B festgestellt (220). Möglicherweise sind daher die zellulär-immunologischen Phänomene auch nur sekundär - ebenso wie die Belegzellantikörper.

Beim Typ B entdeckten Vandelli u.a. (408) gegen G-Zellen gerichtete Autoantikörper. Gegen ein Sekundärphänomen spricht die Tatsache, daß der Serumgastrinspiegel signifikant erniedrigt war, was bei der Masse des Typs B nicht der Fall ist. Daher ist der Typ B evtl. heterogen zusammengesetzt.

Die CG kann ferner auch bei Immundefizienz auftreten (404). In der Mehrzahl der Fälle liegt dabei ein Typ B vor. Auslösend wirkt dabei evtl. der verminderte Schleimhautschutz durch verminderte lokale IgA-Synthese.

1.6.3. Genetik

Einen Beweis für die Genetik als wirksamen Faktor in der CG-Genese liefern Morbiditätsunterschiede verschiedener Rassen in der gleichen Umwelt (30). Ferner zeigen Verwandte I. Grades eine Tendenz zu gleichem Verhalten des Magens bezüglich (Patho-) Morphologie, Funktion und Immunologie (126,178,356,410,416,442). Die familiäre Häufung der CG ist dabei beim Typ A stärker als beim Typ B ausgeprägt (178,418).

Über die Art der Vererbung herrscht Uneinigkeit, es wird sowohl eine polygenetische Vererbung (409-411) als auch, speziell beim Typ A, eine dominante Vererbung (173,353,416,417) diskutiert. Siurala (353) postulierte einen autosomal-dominant vererbten Faktor A, der zudem für die rasche Progression der Corpus-CG verantwortlich sein soll. Die Expression der genetischen Grundlage soll dann von weiteren Faktoren abhängig sein (z.B. Umwelteinflüsse, weibliches Geschlecht, Alter > 40 J) (377).

Als mögliche Ursache des Zusammenhanges von Typ A und PCA mit Autoimmunkrankheiten und Autoantikörpern wird ein sogenanntes "pathologisches Immunantwortgen" (192,233,251,377) oder ein evtl. ebenfalls genetisch bedingter Verlust der T-Lymphocyten-abhängigen Kontrolle der Autoantikörperbildung (4,117) vermutet. Das pathologische Immunantwortgen stellt ein HLA-assoziiertes Gen dar, das die Disposition zum Auftreten bzw. Ausbilden von Gewebs-Autoantikörpern bedingen soll. Dabei wirken Umweltfaktoren

(Viruserkrankungen) als Lokalisationsfaktoren - hierauf erfolgt eine genetisch verankerte, pathologische Immunreaktion.

Zusammenfassend stellt sich die CG als eine polygenetisch, multifaktoriell bedingte Erkrankung dar. Beim Typ A sehen Strickland und Mackay (377) die Hauptursache in einer immunologischen Zerstörung der Corpusmucosa auf dem Boden einer genetischen Prädisposition, wobei der Prozeß de novo entsteht oder sich frühzeitig einer Mucosaschädigung aufpropft. Umwelteinflüsse sollen beim Typ A eine geringere Rolle spielen, sie bedingen aber evtl. die variable Expressivität und das variable Manifestationsalter der genetischen Grundlage. Der Typ B wird vor allem als Produkt des Zusammenwirkens von Gallensäuren-enthaltenden Duodenalrefluxes, exogener Noxen und der Magensäure angesehen.

1.7. Chronische Gastritis und Anaemie

1.7.1. Eisenmangelanaemie

Die Häufigkeit einer CG bei Eisenmangelanaemie (Fe-A.) wird mit 30 - 100 % angegeben (11,42,77,182,307,377). Bei lang bestehender, schwerer Fe-A. kann es zur Atrophie der Epithelien des gesamten Verdauungstraktes kommen, darunter auch des Magens (168, 230). Ursächlich wird dabei eine Störung des Energiehaushaltes angesehen (73). Da jedoch bestenfalls nur 12 % der chronischen

Gastritiden durch die Therapie des Eisenmangels geheilt werden (182), ist der Übergang Fe-A. $\rightarrow$ CG nicht so häufig und damit quantitativ für die Pathogenese der CG nicht sehr bedeutsam.

Für den möglichen Übergang CG $\rightarrow$ Fe-A. sprechen:

- CG und PCA-Familienhistorien bei Patienten mit Fe-A. (251, 257),
- Vorkommen von Erosionen bei der CG (Kapitel "Morphologie"),
- Ulcusassoziation des Typs B (Kapitel "CG und Ulcus"),
- häufiges Persistieren der CG nach Therapie der Fe-A. (251, 307, 376),
- Vorkommen der Fe-A. auch im Zusammenhang mit den beiden Gastristypen (377), während die Fe-A. ja zur Atrophie aller Epithelien führt ($\rightarrow$ diffuse at.G.).

Einige Autoren (310, 377) ermittelten, daß Eisenmangelanaemien häufiger beim Typ B als beim Typ A zu finden sind. Verantwortlich für die Entstehung der Fe-A. bei CG sind Eisenverlust (Blutungen, vermehrter Zellturnover) und/oder verminderte Eisenresorption (152, 153, 196, 235, 251, 276, 290, 358, 386).

1.7.2. Chronische Gastritis und perniziöse Anaemie

Bei der adulten perniziösen Anaemie (PA) liegt konstant eine CG im Magen vor (81, 141, 222, 225, 311). Aufgrund der 100prozen-

tigen CG-Inzidenz bei PA ist ein zufälliges Zusammentreffen abzulehnen. Der B12-Mangel (z.B. bei Ileumerkrankungen) kann zwar zur Atrophie der Magenepithelien führen (Kapitel "exogene Ursachen"), es gibt jedoch mehrere stichhaltige Beweise, daß die CG primär und nicht sekundär zur PA ist:

- die CG bleibt trotz B12-Therapie bestehen (81,192,359);
- bei PA-CG ist der Turnover der Epithelien erhöht (20,70), während der B12-Mangel aufgrund der gestörten DNA-Synthese zu einem "Divisionsarrest", d.h. Mitosehemmung mit vermindertem Turnover führt (141);
- CG und Achlorhydrie gehen der PA lange voraus (141,254).

Während sich alle Autoren über das Vorliegen einer Corpus-at.G. bei der adulten PA einig sind, herrscht über das CG-Verhalten der Antrumschleimhaut bei PA Uneinigkeit. Die Aussagen reichen von intakter Mucosa (14,64,69,84,144,359,419) bis zur at.G. (63,99,176,192,254,364,403). Die Schwere der Corpus-at.G. bei PA schwankt von leichten bis schwersten Graden (125,204,254, 285,321,345,441).

Per definitionem ist die fehlende B12-Resorption aufgrund eines IF-Mangels die Ursache der PA. Als verantwortlich für den IF-Mangel werden mehrere Faktoren diskutiert. Mit ein entscheidender Grund ist sicherlich die Atrophie des Corpus ventriculi mit Untergang der IF-produzierenden Belegzellen (7,126,138,229,267,413,433).

Unterstützende Argumente der Atrophie als pathogenetisch wirksamer Faktor sind:

- zunehmende Verminderung der IF-Sekretion mit Fortschreiten der CG (7; Abb. 11);
- konstantes Vorliegen einer Achlorhydrie bei PA (32,311);
- Auftreten der adulten perniziösen Anaemien meist erst jenseits des 50. Lebensjahres (419);
- Häufigkeitszunahme der PA mit steigendem Alter (141);
- häufiges Vorliegen von PCA als Ausdruck der starken Belegzellzerstörung (52,86,105,112,192,198,320,395,405,415);
- niedriger PCA-Titer als Ausdruck eines "ausgebrannten" at.G.-Stadiums (192,321).

Da die PA aber auch bei leichten und mittelschweren atrophischen Gastritiden vorkommt, kann die Atrophie zumindest bei diesen Patienten nicht der einzige pathogenetisch wirksame Faktor sein.

Hierbei wird vor allem den Antikörpern gegen den Intrinsic Faktor (IFA), der in zwei Typen auftritt (1,6,196,330-332, 379,381,395) Bedeutung beigemessen. Die Häufigkeit von IFA-I (blocking antibody, gegen B12-Bindungsstelle gerichtet) (1,6,331, 381) bei PA wird mit 66 - 74 % aller Patienten angegeben, die von IFA-II (binding antibody, gegen eine weitere antigene Determinante des IF gerichtet) mit 20 - 48 % (118,141,324,332,381,405). IFA kommt in Plasmazellen der Magenschleimhaut, im Serum und/oder im

Magensaft vor (17,104,131,132,322,324,355,375,380,446). Für die Bedeutsamkeit von IFA in der PA-Genese sprechen folgende Argumente:

- IFA wurde bei PA-Patienten entdeckt, die auf orale Therapie mit Schweine-IF und B12 nicht mehr ansprachen (390-394);
- Vorliegen von IFA-IF-Komplexen im Magensaft von PA-Patienten und damit Neutralisation von IF (131,322);
- Auftreten von perniziösen Anaemien bei geringen Atrophiegraden (125,204,254,285,321,345,441), wobei hier in der Regel IFA vorhanden ist (197,274,391);
- Anwachsen der IFA-Häufigkeit entsprechend der PA-Morbidität (141) mit dem Alter (86), während die Häufigkeit des Atrophie-Epiphänomens PCA im Alter fällt (320,395,426);
- 100prozentige Häufigkeit von IFA bei praeadolescenter perniziöser Anaemie (177,305,321).

Es gibt jedoch auch Untersuchungsergebnisse, die gegen eine Bedeutsamkeit von IFA sprechen:

- das nicht 100prozentige Vorliegen von IFA bei PA (118,141,324,332,381,405);
- Vorliegen einer Leichtkettenheterogenität des Serum-IFA (24);
- Vorkommen von IFA auch bei at.G. (54,323,377) und Schilddrüsenerkrankheiten (128);
- gesundes Kind trotz Vorliegen von placentagängigem Serum-IFA (IgG) bei der Mutter (106).

Die nicht 100prozentige Prävalenz von IFA bei PA könnte aber auch nur bedeuten, daß die Genese der PA nicht einheitlich ist. Das Vorliegen einer Leichtkettenheterogenität könnte auf einem Defekt der T-Lymphocyten-abhängigen Überwachung der Autoantikörperbildung beruhen. Die Gegenargumente haben zu der These geführt, daß nur lokal gebildetes IFA und nicht Serum-IFA Wirksamkeit besitzt. Diese These wird durch folgende Befunde unterstützt:

- niedrigere B12-Resorption bei PA+IFA im Magensaft als bei PA ohne IFA im Magensaft (23);
- Vorliegen von IFA im Serum bei PA-Patienten über Jahre ohne PA-Entwicklung (323,377);
- gesundes Kind bei Serum-IFA der Mutter (57);
- IFA nur im Serum bei at.G. und anderen Krankheiten mit IFA (446);
- IFA im Magensaft häufiger als im Serum bei PA-Patienten (132, 322).

Als weitere Entstehungsfaktoren werden Achlorhydrie und fehlende Proteolyse genannt. Die Achlorhydrie soll über Bakterienüberwucherung von Magen und Darm zu vermehrtem B12-Verbrauch und vermehrter Zerstörung des IF-B12-Komplexes zur PA führen (115, 168,398,419). Die fehlende Proteolyse wird als Ursache genannt, da Castle (38,39) durch Gabe von in normalen Magensaft inkubiertem rohen Rinderfleisch Besserungen des Krankheitsbildes erzielen konnte.

Durch Therapie mit Glucocorticoiden bei PA konnte eine partielle Regeneration von Beleg- und Hauptzellen, eine gesteigerte IF-Sekretion, eine verbesserte B12-Resorption, ein IFA-Titerabfall und selten ein Wiederauftreten einer Säuresekretion erreicht werden (8,12,197,199,293,312,425; Abb. 15). Diese Befunde unterstützen vor allem die Bedeutsamkeit von Atrophie und IFA. Strickland (378) vermutet den Wirkort der Glucocorticoide außerhalb des Magens, da er auf individueller Ebene eine mangelnde Korrelation zwischen B12-Resorptionssteigerung und Veränderungen der Magenstruktur und -funktion sowie zwischen IFA-Titer in Serum und Magensaft ermittelte.

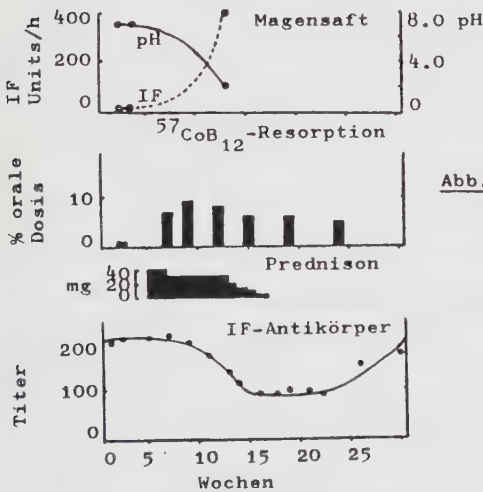


Abb. 15 Wiederherstellung
der Magenfunktionen
sowie IFA-Titerverlauf
bei einem PA-Patienten
unter Prednison-Therapie
(gez.n.Abb. aus 8).

Ungeklärt in der Beziehung CG→PA ist, warum nur sehr wenige chronische Gastritiden eine PA entwickeln (35,351,377,443).

Ursache des seltenen Überganges könnten sein:

- viele at.G.-Patienten sterben möglicherweise, bevor sie Atrophiegrade erreichen, die zur PA führen;
- die IF-Sekretion sistiert erst als letztes aller Sekretionsprodukte der Corpusdrüsen (7);
- die IF-Sekretion weist bei Patienten mit intakter Mucosa einen weiten Schwankungsbereich auf (Abb. 11), daher entwickeln evtl. nur Patienten mit unter Normalbedingungen bereits niedriger IF-Sekretion eine PA;
- geringe IF-Sekretion in Antrum und Cardia (304);
- genetische Einflüsse; so ist die PA z.B. bei Chinesen, Japanern, Negern und Indianern selten (82,189,267,379);
- da die PA bei Frauen häufiger auftritt (32,67,321), könnten auch geschlechtsgebundene Faktoren eine Rolle spielen;
- individuell unterschiedlich große B12-Reserve des Körpers.

1.7.2.1. Gastritis-Typen und perniziöse Anaemie

Für den Typ A als PA-Matrix spricht das ständige Vorliegen einer Corpusatrophie sowohl beim Typ A (gemäß Definition; 377) als auch bei der PA (81,222,225,311), während das Verhalten des Antrums bei der PA bezüglich einer CG unterschiedlich angegeben wird

(intakte Mucosa (14,69,84,144,359,419); geringgradig gastrisch verändert (32,251,254,318); at.G. (63,99,176,192,254,403)).

Das Vorliegen von z.T. auch diffusen atrophischen Gastritiden bei PA (63,99,176,192,254,364,403) zeigt aber, daß auch der Typ B zur PA führen könnte, da er öfter als der Typ A zur Expansion führt (215,262,280,294,295). Da der Typ A von Beginn an die Corpusmucosa in Mitleidenschaft zieht, sollte der Typ A aber öfter oder zumindest früher zu einer PA führen als der Typ B.

Für den Typ B spricht hingegen, daß er auch die IF-Sekretion im Antrum zum Erliegen bringt. Das häufige Vorliegen von PCA bei PA ist kein Gegenargument gegen den Typ B als "PA-Verursacher"; denn einerseits werden die Fälle von PA ohne PCA mit 5 - 60 % aller PA-Patienten angegeben (52,86,105,112,192,198,320,395,405), andererseits kann der Typ B, wenn auch viel seltener als der Typ A, ebenfalls mit dem Epiphänomen der Corpusatrophie, dem PCA, einhergehen (122,193,364).

Auf einen engen Zusammenhang zwischen Typ A und PA deutet die beim Typ A häufige (255,267,364,377), bei der PA stete (32,311) Achlorhydrie hin. Gleichzeitig wird das seltene Vorliegen eines Ulcus ventriculi (U.v.) bei PA als Gegenargument gegen den Ulcus-assoziierten Typ B genannt (255,267). Das seltene Vorliegen eines U.v. ist aufgrund der Achlorhydrie verständlich. Diese kann aber

auch im Rahmen der Expansion des Typs B auftreten.

Das Verhalten des Gastrinspiegels stellt dagegen einen nicht zu entkräftigenden Hinweis für die enge Beziehung Typ A - PA dar. Bei beiden ist der Gastrinspiegel häufig erhöht (69,120,123,144,219,255,259,364,374,377). Die PA kommt seltener auch ohne erhöhten Gastrinspiegel vor (69,116,120,123,144,259). Die Ursache dieser perniziösen Anaemien kann der Typ B sein, aber auch eine Typ A-Gastritis, die mit einer mehr als 50 % der Antrumfläche alterierenden Antrum-CG einhergeht (siehe Kapitel "Gastrin").

Die Endokrinopathien und Autoimmunerkrankungen, die mit dem Typ A assoziiert sind, treten auch bei der PA gehäuft auf (5,9,27,28, 82,174,183,188,190,192,261,382,383,401,402,447). Gemäß den Ko-inzidenzangaben von Strickland und Mackay (377) ist die PA aber weniger oft als der Typ A und öfter als der Typ B mit diesen Erkrankungen korreliert. Dies spricht dafür, daß beide Typen zur PA führen können.

Während Typ A und PA auf familiärer Ebene assoziiert sind, fehlt diese Assoziation beim Typ B (353,413,414,418). Varis u.a. (415) fanden zwar keine Typ A-Aggregation in PA-Familien, jedoch ein früheres Manifestationsalter und eine raschere Progression des Typs A bei PA-Verwandten. Daher könnten in diesen Familien mehr Typ A-Patienten eine "PA-fähige" Atrophie erreichen. Da sich bei

PA- (353,415; Abb. 16) wie bei Typ A-Verwandten (173) eine Subgruppe mit hoher Empfindlichkeit zur Corpus-at.G. fand, vermuteten Varis u.a. (353,415) einen autosomal dominant vererbten Faktor A, der zur raschen Progression der CG im Corpus ventriculi und bei voller Expression zur PA führt. Da eineiige Zwillinge bezüglich der PA-Entwicklung auch ein diskordantes Verhalten an den Tag legen können (13), zeigt dies, daß auch Umweltfaktoren die PA-Entwicklung aus der CG heraus beeinflussen. Die fehlende familiäre Assoziation von PA und Typ B könnte darauf beruhen, daß nur vereinzelt Typ B-Gastritiden ein "PA-fähiges" Expansionsausmaß erreichen. Aufgrund der größeren Typ B-Morbidität (215,265,290,296,339,364,377,421) können diese Übergänge trotzdem quantitativ bedeutsam sein.

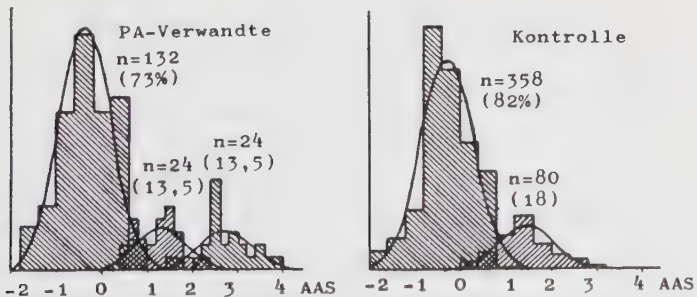


Abb. 16 Verteilung der altersunabhängigen Empfindlichkeit (AAS) zur Entwicklung einer Corpus-CG bei PA-Verwandten und Kontrollpersonen (gez.n.Abb. aus 418).

Der erhöhte Ig-Gehalt der Mucosa als Folge der Zellinfiltration findet sich bei beiden Typen ebenso wie bei der PA-CG (32, 47, 126). Toh u.a. (399) fanden in PA-Seren gegenüber Kontrollseren eine erhöhte Zytotoxizität, die mit dem Vorkommen von Oberflächen-Autoantikörpern gegen Belegzellen korrelierte. Entsprechende Untersuchungen sind bei den beiden at.G.-Typen noch nicht durchgeführt worden. Aufgrund der gegen Belegzellen gerichteten Antikörper ist in erster Linie ein Zusammenhang mit dem Typ A zu vermuten. Perniziöse Anaemien kommen, ebenso wie der Typ B (404), auch bei Immundefizienz vor (53, 63, 176, 236, 240, 403). Dieser Zusammenhang Typ B - PA wurde durch histologische Untersuchungen bestätigt, die eine diffuse at.G. ergaben (63, 176, 403). Die PA bei Patienten mit Immundefizienz tritt dabei relativ früh, bereits um das 30. Lebensjahr, auf. In diesem Zusammenhang können auch die Befunde von Odgers und Wangel (285) gesehen werden. Sie fanden bei 15 von 20 untersuchten PA-Patienten eine Verminderung der IgA-enthaltenden Plasmazellen, die für den Mucosaschutz verantwortlich sind, bei gleichzeitiger Vermehrung der IgG-Zellen. Eine Leucocytenmigrationsinhibition wurde beim Typ A, beim Typ B und der PA ermittelt (103, 112, 220, 323). Sie korrelierte nicht mit dem Auftreten von PCA und IFA. Auf immunologischer Basis finden sich daher Verbindungen zwischen Typ A und PA sowie Typ B und PA. Daneben finden sich aber auch Differenzen, so daß weitere spezifische Faktoren am Übergang CG → PA beteiligt sein könnten.

Letztendlich können nur Querschnitts- und, aussagekräftiger, Verlaufsstudien die Bedeutung der Gastritistypen für die PA-Entwicklung klären. Diese Studien sind jedoch sehr rar. Villako u.a. (422) untersuchten 227 freiwillige Probanden zwischen 15 und 69 Jahren (repräsentativer Bevölkerungsquerschnitt). Trotz hoher CG- und Typ A-Morbidität konnten Villako u.a. keine PA-Aggregation bei einem Typ feststellen. Die einzige Verlaufsstudie stammt von Strickland und Mackay (377), wobei jedoch der Umfang des Patientenkollektivs sehr gering war (Typ A: 30, Typ B: 40 Patienten). Dabei entwickelten 5 Typ A-Patienten innerhalb von 2 bis 24 Jahren eine manifeste oder latente PA, jedoch keiner der Typ B-Patienten.

1.8. Chronische Gastritis und Magentumor

1.8.1. Chronische Gastritis und gutartige Magentumore

Für die Bedeutung der CG in der Genese benigner Magenadenome sprechen folgende Befunde:

- gehäuftes Auftreten der Adenome bei CG (21,141,233,369,384);
- Zunahme der Polypenprävalenz von der CAG zur GA (21);
- häufigere Lokalisation der Adenome im Antrum (290) ebenso wie die CG (215,265,290,296,339,364,377,421);
- hauptsächliches Auftreten der Adenome im Corpus ventriculi bei Corpus-at.G. (141);

- Begrenzung der Polypenproliferation auf die Regionen mit gastritischen Mucosaveränderungen (130).

Den Beweis der Polypenentstehung durch die at.G. liefern Verlaufsstudien; dabei lag die Inzidenz zwischen 0 und 15 % (44, 101, 102, 186, 191, 316, 336, 350, 369). Dabei soll insbesondere der Typ A mit der Polypenentstehung assoziiert sein (239).

Auf dem Boden der CG können dabei verschiedene Adenomtypen entstehen. Am häufigsten finden sich pseudopolypöse Vorwölbungen, die auf lokalen hyperproliferativen Bezirken der CG beruhen (61, 72, 96, 138, 233, 269, 272, 290, 386, 427). Elster (96) bezeichnet abweichend von anderen Autoren als hyperplasiogenen Polypen bereits eine fov. Hyperplasie mit Adenomstrukturen in der Tiefe. Hier hat sich also die Proliferation schon selbständig gemacht, d.h. sie ist neoplastisch.

Bei PA-Patienten mit at.G. im Corpus wird auch über die Entstehung von semimalignen Carcinoiden der G-Zellen des Antrums berichtet (433). Hierbei soll der ständige Stimulationsreiz der Achlorhydrie zunächst zur G-Zell-Hyperplasie und anschließend zur Carcinoidbildung geführt haben. Gefährdet sind jedoch nur PA-Patienten (und Typ A-Patienten, da ebenfalls G-Zell-Hyperplasie (Kapitel "Gastrin")) mit einer Antrum-Obg. von weniger als 50 % der Antrumfläche, da sich nur unter dieser Voraussetzung eine G-Zell-Hyperplasie findet (266, 267).

1.8.2. Chronische Gastritis und Magencarcinom

Der Zusammenhang zwischen CG und Magencarcinom (Ma.-CA) wird durch eine Reihe von Befunden aufgezeigt: Viele Autoren ermittelten ein überzufällig gehäuftes Auftreten von CG, IM und Achlorhydrie beim Ma.-CA (18,43,90,94,97,139,150,171,200,228, 237,270,280,317,336,373,385). Dabei findet sich tumornah häufiger eine CG als tumorfern (97,228; Tab. 4). Allerdings eruieren einige wenige Untersucher (206,314) keine CG-Häufung beim Magenfrühcarcinom (ECA). Die Beziehung CG - Ma.-CA tritt insbesondere mit dem intestinalen Typ (IT) von Lauren (237; Differenzierungsmerkmale Tab. 5, Abb. 17,18) in Erscheinung, während sich der diffuse Typ (DT) öfter in einer normalen Schleimhaut ent-

Tabelle 4 Frequenz und Ausprägungsgrad der Gastritis in der Tumorumgebung sowie im tumorfernen Fundus beim Frühcarcinom unterschiedlichen histologischen Typs (aus 97).

Schleimhautbefund	tumornah		tumorfern	
	IT	DT	IT	DT
at.G.	108(70%)	47(39%)	65(43%)	18(15%)
starke Obg.	6(4%)	9(7%)	14(9%)	10(8%)
leichte Obg.	30(19%)	50(41%)	60(40%)	74(62%)
Normal	10(7%)	16(13%)	12(8%)	18(15%)

wickelt (61,97,233,237,318,364; Tab. 4). Das Ma.-CA findet sich wie die CG und die IM häufiger im Antrum ventriculi (22,93,230, 290). Bei PA, bei der stets eine Corpus-at.G. vorliegt (81,222, 225,311), ist das Ma.-CA jedoch öfter im Corpus lokalisiert (205, 232,273,314,318,450). Da das Carcinomrisiko durch die B12-Therapie,

Tabelle 5 Histologische Merkmale des intestinalen (IT) und des diffusen (DT) Typs (aus 150)

	Intestinaler Typ	Diffuser Typ
Allgem. Struktur	Drüsenstrukturen, tubulär, papillär, trabekulär solid	Einzelne Zellen Kleine Nester Solide Verbände
Zelluläre Morphologie	Groß, pleomorph, Zylinderepithelien, Bürstensaum, Becherzellen	Klein, uniform, rundzellig Siegelringzellen
Kerne	Groß, hyperchromatisch häufig Mitosen	Klein, oft pyknotisch, an den Rand gedrängt
Schleimproduktion	Wenig Sekretion in Drüsenlichtungen	Fast immer vorhanden Sekretion ins Stroma oder mukozellulär
Schleimqualität	44 % sauer 52 % gemischt 4 % neutral	2 % sauer 88 % gemischt 10 % neutral
Verhalten zum Stroma	"Expansives" Wachstum	"Infiltrierendes" Wachstum
Entzündliche Infiltrate	Ausgeprägt, überwiegend polymorphzellig	Diskret, überwiegend mononukleär

ebenso wie die CG bei PA, nicht beeinflußt wird (205,273,311, 450), spricht dies für die CG und nicht für die PA als entscheidenden Determinanten in der Ma.-CA-Genese. Beim Ulcus duodeni, das nur selten mit einer CG assoziiert ist (159,204,224), findet sich auch nur selten ein Ma.-CA (78,79). Die altersspezifischen CG- und at.G.-Prävalenzen verlaufen parallel mit der kumulativen Ma.-CA-Inzidenz (184,353). Wiendl (432) gibt aber an, daß der Häufigkeitsgipfel des ECA vor dem der at.G. liegt. Ein weiterer Hinweis für einen Zusammenhang CG - Ma.-CA ist dagegen, daß in Ländern mit hoher Ma.-CA-Morbidität die CG häufiger (58,150,

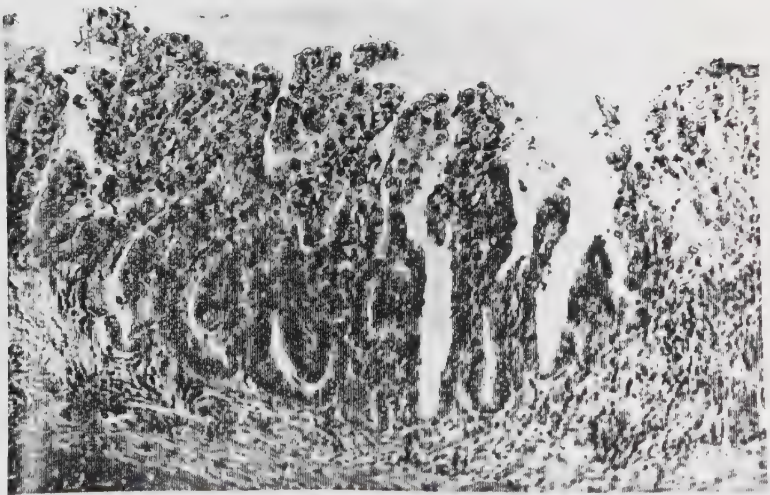
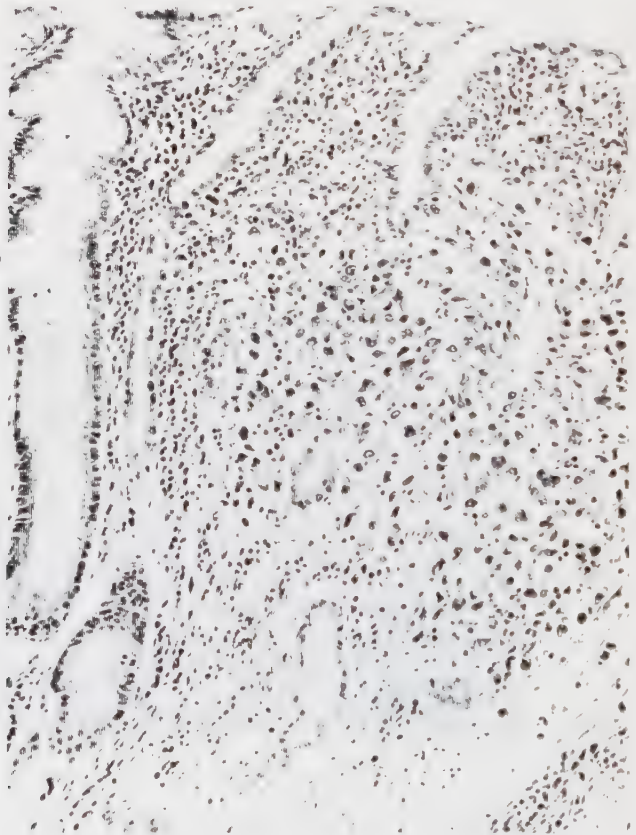


Abb. 17 Intestinaler Typ des Magencarcinoms.

184,342), früher und in größerer Ausdehnung auftritt (60,61, 150). Bei Emigranten aus diesen Ländern in Länder mit niedriger CG- und Ma.-CA-Morbidität nimmt die Mortalität am Magen-carcinom ab (59,88,368). Dabei ist in den "high-risk-Ländern" insbesondere die IT-Morbidität hoch und nimmt bei den Emigranten

Abb. 18 Diffuser Typ
des Magen-
carcinoms.



ab (22,60,418). Zwischen dem Ma.-CA und der CG gibt es auch Verknüpfungen auf genetischer Basis. Bei auf Java lebenden Chinesen ist die CG- und Ma.-CA-Morbidität größer als bei den dort lebenden Malayen (30). Bei Verwandten 1. Grades von DT-Patienten treten häufiger und früher CG, at.G., Typ A, IM, Achlorhydrie, Dysplasien, Atypien, hyperplastische Polypen, IFA und Magencarcinome auf (143,179,180,181,210,211,242,248,249,420). Dies ist nicht der Fall bei IT-Verwandten (181,242,418). Umgekehrt erkranken auch Verwandte von CG- bzw. at.G.-Patienten gehäuft an Magencarcinomen (412,439). Auffallend bzw. widersprüchlich ist, daß DT und CG auf familiärer Ebene verknüpft sind, während auf individueller Ebene IT und CG miteinander assoziiert sind. Ein weiterer Hinweis für den Zusammenhang liefert die frühere Entwicklung einer CG als eines Ma.-CA (167,315,318,338,364,365,436) nach subtotaler Gastrektomie (229,362,363). Einige Autoren geben auch an, alle Übergangsformen zwischen CG, IM und Ma.-CA (IT) gesehen zu haben (57,61,141,244,283,440). Häkkinen u.a. (141) entdeckten zwei Sulfoglykoproteide, die nur im fetalen Magen, bei IM und beim Ma.-CA vorliegen. Auch einige Enzyme kommen nur in IM- und Ma.-CA-Zellen vor (245,357,428). Das Auftreten von intestinalen Enzymen in CA-Zellen kann aber auch einfach Ausdruck der pluripotenten Potenz der neoplastischen Zellen sein.

Trotz der zahlreichen Hinweise sind einzig und allein Verlaufsstudien beweisend für die Entwicklung des Ma.-CA aus der

CG heraus. Die gefundenen Inzidenzwerte schwanken stark zwischen 0 und 13 % (21,44,101,102,186,191,316,336,350,423; Tab. 6). Am aussagekräftigsten sind dabei die Untersuchungen von Segal (336; großes Patientenkollektiv, Inzidenz 2,3 %) und Siurala (350; Vergleich von at.G., Obg. und intakter Mucosa). In der Arbeit von Siurala zeigte sich, daß Magencarcinome nur in der at.G.-Gruppe auftreten (Inzidenz 8,6 %).

Trotzdem ist die CG bzw. die at.G. in ihrer Gesamtheit wegen der großen CG- und der kleinen Ma.-CA-Morbidität als präcanceröse Läsion (umschriebene, histologisch definierte Gewebsveränderung, bei der ein Malignom häufiger beobachtet wird (431)), abzulehnen,

Tabelle 6 Chronisch atrophische Gastritis und Magencarcinom.

Autor	n	Beobachtungs- zeitraum(Jhr.)	Ca.-Inzidenz Zahl d. Fälle	%
Siurala (350)	116	21	10	8,6
Rösch (316)	65	10-17	9	9,0
Bergemann(21)	177	2-9	0	-
Irie (186)	100	3-4	9	9,0
Walker (423)	40	9-21	5	12,5
Cheli (44)	65	6-11	4	6,2
Segal (336)	684	6-11	16	2,3
Irvine (191)	90	6	0	-
Findley (102)	100	5	0	-
Fairley (101)	32	5	0	-

d.h. es muß bestimmte "Brücken" zwischen CG und Ma.-CA geben. Eine mögliche Verknüpfung wäre eine besondere "Risiko-CG". Heilmann u.a. (150) führten einen Vergleich zwischen chronischen Gastritiden aus einem Ma.-CA-Risikogebiet und aus der BRD durch. Dabei überwogen nicht nur schwerere CG-Stadien im Ma.-CA-Risikogebiet, sondern es fanden sich auch häufiger Drüsenhalszellnekrosen (Zeichen der gestörten Ausreifung nach Heilmann), Dysplasien, hyperplastische und proliferierende IM-Formen (Abb. 8), adenomatöse Hyperplasien, IM und ECM. Die Risiko-CG weist insgesamt also einen mehr floriden-proliferativen Charakter auf. Reifungsstörungen werden überhaupt als Ursache der Ma.-CA-Entwicklung aus der CG heraus genannt (130,282,306,345,436). Nieburg und Glass (282) sahen so auch zwischen den Reifungsdefekten bei at.G. und Ma.-CA kaum mehr einen Unterschied.

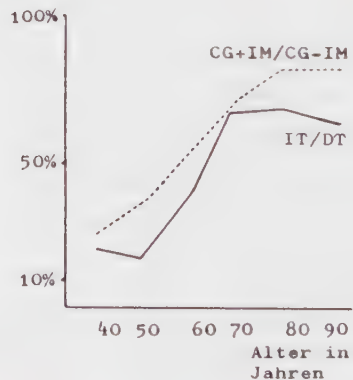
Auch der Achlorhydrie wird z.T. Bedeutung beigemessen. Die Achlorhydrie führt zur Besiedlung des Magens mit Bakterien, darunter Mikroorganismen, die aus Nitrat (z.B. des Trinkwassers) Nitrit bilden (62,308,327,328,392). Mit Hilfe von Katalysatoren (z.B. Thiocyanid des Speichels) können aus Nitrit + Amin oder Amid carcinogene Nitrosamine entstehen (62,247a,308).

Heilmann u.a. (148) ermittelten, daß das IT-DT-Verhältnis und das CG mit IM-CG ohne IM-Verhältnis einen parallelen Altersanstieg zeigen (Abb. 19). Dies deutet auf einen Zusammenhang zwi-

schen IM und IT hin. Die dünn darmähnliche IM könnte über Absorption fettlöslicher Carcinogene zum Ma.-CA führen (81). Die enterocolische Metaplasie (ECM) tritt beim Ma.-CA gehäuft und früher in Erscheinung (147,149,343,396). Dabei wird sowohl eine Genese des IT als auch des DT aus den Becherzellen der ECM vorgeschlagen (34; Abb. 20). Trotz aller Hinweise sind Achlorhydrie, IM und ECM wegen ihrer immer noch viel zu großen Häufigkeit wie die CG nur als präcanceröse Bedingung, d.h. als Krankheit, auf deren Boden vermehrt maligne Neoplasien auftreten können (431), anzusehen.

Besondere Bedeutung kommt bei der Ma.-CA-Entstehung aus der CG heraus (Fehl-) Regenerations bzw. Proliferationsvorgängen zu, da sich nach Eder (92) die Carcinomzelle nur aus der undifferen-

Abb. 19 Vergleich der IT-DT-
Ratio mit dem Ver-
hältnis der Gastri-
tisformen (gez.n.Abb.
aus 148).



zierten, proliferativ aktiven Stammzelle heraus entwickeln kann. Da die CG mit Proliferationssteigerung einhergeht (40,70, 71,100,367,407,436), stehen bei der at.G. mehr Zellen für die Carcinogenese zur Verfügung. Bei der proliferierenden fov. Hyperplasie, der proliferierenden IM (Abb. 8) und den schweren Dysplasien finden sich, neben der besonders starken Proliferationssteigerung, mitotisch aktive Zellen bis ins Ob.fl.epithel (61,83, 91,92,130,217,290). Dadurch besteht auch kein Schutz mehr vor den von luminal einwirkenden Carcinogenen durch ein intaktes Ob.fl.epithel aus differenzierten Zellen. Nach Castrup (40) kommt insbesondere hyperproliferativen, hyperplastischen Bezirken Bedeutung zu. Hier liegt eine hyperproliferative Störung der Zellenerneuerung vor, d.h. Zellneubildung und Zellverlust halten sich nicht mehr die Waage. In einer Untersuchung 46 solcher Bezirke wurden ein Ma.-CA in situ und 5 Frühcarcinome entdeckt (214).

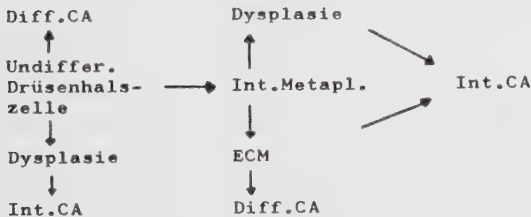


Abb. 20 Mögliche Morphogenese des Magencarcinoms (gez.n.Abb. aus 148).

Die Bedeutung benigner Magentumore für die Carcinomentstehung, die im Rahmen der CG gehäuft auftreten, ist aufgrund der uneinheitlichen Klassifikation schwer zu beurteilen. Die Entartungshäufigkeit hängt von Tumorgröße, -zahl und -histologie ab (81, 93a, 278, 279, 290, 310a, 318). Der hyperplasiogene Polyp (polypöse fov. Hyperplasie; nach Elster (96) zusätzlich Adenomstrukturen in der Tiefe) entartet nur sehr selten (278, 279, 290, 318). Er wird aber als Marker einer zur Proliferation neigenden CG angesehen, wobei im Rahmen der Proliferation jederzeit ein Fehlregenerat auftreten kann (298, 318). Den Gegenpol stellt das seltene villöse Adenom (neoplastische Proliferation von Drüsenzellen oder Drüsenhalszellen) dar, das von Rösch und Elster (318) als präcanceröse Läsion angesehen wird.

Dysplasien (D.), Atypien und borderline lesions (BL) werden als weitere Ma.-CA-Matrix genannt und diskutiert. Ein Überblick ist schwierig, da Studien zur klinischen Wertigkeit noch laufen. Gemeinsam ist den drei Begriffen das Zugrundeliegen von histologischen Befunden, die stark von der normalen Zellstruktur und/oder -funktion abweichen (z.B. 137, 151, 272, 277, 290; Kapitel "Morphologie"), wobei diese Veränderungen bei der BL (Begriff von Nagayo (277)) schon nicht mehr eindeutig gut-, aber auch noch nicht eindeutig bösartig sind (2, 170, 340). Die BL von Nagayo entspricht dabei weitgehend einem sessilen tubulären Adenom mit schwerer Dysplasie (151, 272). Der Begriff der BL sollte nicht für sich stehen

gelassen werden - vielmehr sollte eine genaue bioptisch-histologische Abklärung der zugrundeliegenden Veränderung erfolgen, ob es sich wirklich nur um eine kontrollbedürftige schwere Dysplasie oder bereits um einen beginnenden infiltrativen Prozeß handelt, der ein intensiveres Vorgehen verlangt. Die mäßige Dysplasie (137,272) bzw. D.II (4) und die schwere Dysplasie bzw. D.III übersteigen das Maß der einfachen hyperregeneratorischen Entdifferenzierung, die der D.I zugrunde liegt (272,290). Diese schwereren Dysplasiegrade finden sich erst bei der at.G. (290, 311) und treten in Ma.-CA-Risikogebieten häufiger auf (61,304). Sie zeigen ferner in etwa die gleiche Häufigkeit und Lokalisationsverteilung wie das Ma.-CA (22,263,290,370). Schwere Dysplasien kommen ferner ebenso wie das Frühcarcinom des Magens multipel vor (290). Die Dysplasie wird daher als präcanceröse Läsion angesehen (151,272), die für die erhöhte Magencarcinomrate bei den präcancerösen Bedingungen wie z.B. CG, IM, Achlorhydrie, Magenpolypen usw. verantwortlich ist. So sahen Öhlert u.a. (289) in einer Verlaufsstudie die Entwicklung von Magencarcinomen aus der schweren Dysplasie heraus. Allerdings ging der größte Teil der beobachteten dysplastischen Veränderungen nicht in ein Magencarcinom über - vielmehr ging der Schweregrad der Dysplasien z.T. sogar wieder zurück. Infiltrationsrate und -beginn sind somit sehr ungewiß, Verläufe über 7 Jahre ohne Infiltration bzw. Rückbildung sind bekannt (207).

1.8.2.1. Gastritis-Typ und Magencarcinom

Das häufige Vorliegen einer Achlorhydrie beim Ma.-CA (171,336) spricht mehr für den Typ A als häufigere Matrix. Aufgrund der Expansionsstendenz des Typs B und dem höheren Alter der Ma.-CA-Patienten könnte die Achlorhydrie jedoch auch durch den Typ B hervorgerufen sein. Die Ausdehnung der CG vom Pylorus bis zum Ma.-CA in 80 % der Fälle, die Du Plessis (90) angibt, spricht für den Typ B. Ebenso das seltene Vorliegen von PCA (Epiphänomen der Corpus-at.G.) beim Ma.-CA (192,221,273,407). Genetische Befunde deuten dagegen auf einen Zusammenhang zwischen dem Typ A und dem Ma.-CA hin. Bei Verwandten von Patienten mit DT finden sich gehäuft Typ A-Gastritiden (181,211). Ferner zeigt sich wie bei Typ A-Verwandten (173) eine Trennung der Familienmitglieder mittels eines statistischen Modells in eine Gruppe mit hohem und eine mit niedrigem Corpus-CG-Risiko (211). Gegen den Typ A als Ma.-CA-Vorläufer spricht hingegen, daß sich in Japan, dem Land mit der größten Ma.-CA-Morbidität (208,318), überwiegend der Typ B findet (215). Die Tatsache, daß sich sowohl die at.G. (215,265, 290,296,339,364,377,421) als auch das Ma.-CA (22,263,290) häufiger im Antrum finden, bei der PA (stets Corpus-at.G. (81,222,225, 311)) die Magencarcinome dagegen öfter im Corpus liegen (205,232, 273,314,318,450), spricht dafür, daß weniger der Gastritistyp als die CG an sich entscheidend ist. Villako u.a. (422) konnten entsprechend auch keine Häufung von Magencarcinomen bei einem be-

stimmten Typ feststellen.

Welcher Typ häufiger zu einem Ma.-CA führt, kann letztendlich nur durch Verlaufsuntersuchungen geklärt werden, die Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich. In der Untersuchung von Strickland und Mackay (377) an einem nur kleinen Patientenkollektiv entwickelten 4 der 40 Typ B-Patienten innerhalb von 9 bis 21 Jahren ein Ma.-CA. Kein Ma.-CA trat bei den 30 Typ A-Patienten auf. In der Untersuchung von Siurala (350), in der durch die Auslese Kriterien (initial nur blinde Saugbiopsie aus dem Corpus; Weglassen aller (Typ B-assoziierten) U.v.-Patienten) eine starke Selektion zugunsten des Typs A durchgeführt wurde, entwickelten 9 der 166 at.G.-Patienten ein Ma.-CA.

1.9. Chronische Gastritis und Ulcus

Beim Ulcus duodeni (U.d.) ist die CG ein inkonstantes Phänomen (159,204,224). Falls eine CG vorhanden ist, ist sie meist nur leichteren Grades und betrifft zumeist nur das Antrum (15,130,154, 159,201,204,224,234,360). Ein U.d. beim Typ A ist eine extreme Seltenheit (130,159,204,224,324,360); viel öfter findet man beim U.d. sogar eine Zunahme der Belegzellmasse. Dies zeigt die Bedeutung der Säuresekretion für die Genese des U.d. (Abb. 21). Das präpylorische Ulcus ventriculi verhält sich bezüglich Magenhistologie und -funktion wie das U.d. (46,130,253; Abb. 21).

Beim U.v. ist die CG dagegen ein nahezu konstantes Phänomen (46,89,130,146,155,204,221,229,252,360). Dabei ist das U.v. mit dem Typ B assoziiert (46,89,130,146,155,204,221,229). Ulcera ventriculi können aber auch beim Typ A auftreten, die Zahlenangaben schwanken zwischen 0 und 34 % (46,89,146,252,361). In den stufenbiotischen Untersuchungen von Stadelmann (361) lag bei 13 % der U.v.-Patienten ein Typ A vor.

Da der Typ B dazu neigt, ins Corpus zu expandieren, sind die Säuresekretionswerte von U.v.-Patienten meist erniedrigt (15,81, 216,364; Abb. 21). Dies deutet darauf hin, daß in der Genese des U.v. eine Verminderung der protektiven Faktoren im Rahmen der CG (verminderte Schleimbildung, erhöhter Zellverlust, IM, höheres Alter der CG-Patienten mit Gefäßveränderungen) eine Rolle spielt.

Gipfelsekretion
mval HCL/h
Mittelwerte

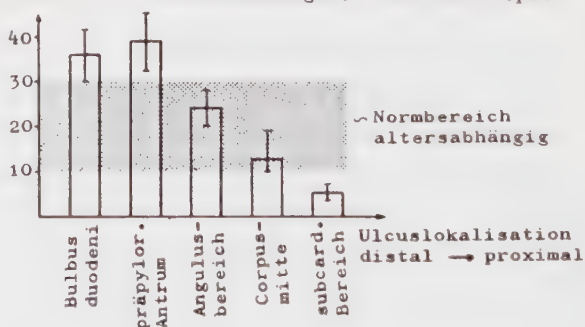


Abb. 21 Gipfelsekretion (PAO) bei Geschwüren unterschiedlicher Lokalisation (gez.n.Abb. aus 360).

len muß. Wäre die Verminderung der protektiven Faktoren allein entscheidend, so müßten die Typen A und B gleich häufig ein U.v. aufweisen. Der Typ B dürfte wegen der weniger starken Verminderung der Säuresekretion gegenüber dem Typ A und dem häufigen Vorliegen eines Gallerefluxes häufiger ein U.v. als der Typ A aufweisen.

Die CG ist sicherlich nicht der einzige Faktor der Ulcusgenese, auf jeden Fall bestimmt die CG aber die Lokalisation des U.v. Das U.v. ist ein Grenzphänomen, d.h. es tritt am Übergang zwischen gastritisch veränderter und intakter Magenschleimhaut auf (130, 229, 291, 361). Distal liegt meist entzündlich veränderte Antrumschleimhaut bzw. eine PPM, proximal meist eine intakte, säureproduzierende Corpusschleimhaut (360). Die Expansion des Typs B mit dem Alter führt dazu, daß das U.v. cardiwärts verschoben wird (146, 292). Schließlich "heilt" die Expansion durch zunehmende Verminderung der Säuresekretion das U.v. (15, 360; Abb. 21).

1.10. Weitere Folgen der CG

Im Zuge des Abfalls der Säuresekretion bei der CG kommt es zu einer Bakterienbesiedlung des Magens und unter Umständen auch zu Veränderungen der Darmflora (81, 87, 114, 124, 138, 141, 233, 308, 327, 364, 392). Entsprechend der niedrigsten HCl-Sekretion disponiert besonders der Typ A zur Besiedlung. Dadurch kann es bis-

weilen zu Malabsorptionssyndromen (233) und/oder einer Enteritis mit Diarrhoe (386) kommen.

Gehäuft finden sich bei CG bzw. Anazidität auch Gallenwegserkrankungen (141,229) und umgekehrt (134,229). Krentz ist dabei der Meinung, daß Gallenwegserkrankungen über eine hämatogentoxische Schädigung zur CG führen. Koelsch (138) vertritt dagegen die These, daß die Bakterienveränderungen bei der CG bzw. at.G. zu einer Besiedlung der Gallen- und Pankreasgänge und damit zu Cholecystitis, Cholangitis und Pankreatitis führen können.

2. Material und Methode

Als Grundmaterial diente das Magenbiopsiegut von Professor Dr. K.L. Heilmann, Pathologisches Institut des Städtischen Krankenhauses Landshut.

Alle Biopsien aus dem Zeitabschnitt Anfang Januar 1978 bis Ende August 1983, die die Diagnose einer atrophischen Gastritis aufwiesen, wurden herausgesucht. Die Einteilung in die Gruppen "Gastritis Typ A" (Typ A) und "Gastritis Typ B" (Typ B) erfolgte gemäß der Klassifikation von Strickland (377):

Typ A = atrophische Gastritis im Corpus ventriculi + intakte
oder zumindest nicht atrophisch veränderte Tunica mucosa
im Antrum ventriculi.

Typ B = atrophische Gastritis im Antrum ventriculi + intakte
oder zumindest nicht diffus atrophisch veränderte Tunica
mucosa im Corpus ventriculi.

Alle Patienten, die nicht durch diese Klassifikation einzuteilen waren, wurden den Gruppen "AB-Gastritis" (AB) und "nicht klassifizierbar" (n.k.) zugeteilt. Die Gruppe "AB-Gastritis" umfaßt dabei diejenigen Patienten, die eine atrophische Gastritis sowohl im Antrum als auch im Corpus ventriculi aufwiesen. Der Gruppe "nicht klassifizierbar" wurden die Patienten zugewiesen, die zwar eine atrophische Gastritis hatten, bei denen jedoch nur Biopsien aus dem Corpus (n.k.C) oder dem Antrum ventriculi (n.k.P)

vorlagen und damit eine Einteilung entsprechend obiger Definition nicht möglich war. Auch Patienten, die eine atrophische Gastritis nach subtotaler Gastrektomie (n.k.G) entwickelten, wurden mit in dieser Gruppe erfaßt.

Aus der Gruppe "Gastritis Typ A" wurden alle diejenigen Patienten nicht in die Verlaufsstudie aufgenommen, die ein florides Ulcus ventriculi aufwiesen. Der Grund dafür ist, daß ein Ulcus ventriculi beim Typ A eine Seltenheit darstellt, während es beim Typ B sehr häufig vorliegt (146,229,252,314,361,377,418). Durch diese Selektion sollte vermieden werden, daß eine expandierte Typ B-Gastritis in die Gruppe des Typs A "rutscht". Aus praktisch demselben Grund - Vermeidung der Gefahr von Überschneidungen mit der Gruppe "Gastritis Typ B" und der Gruppe "AB-Gastritis" - wurden Patienten, die beginnende atrophische Veränderungen im Antrum ventriculi zeigten, nicht dem Untersuchungsmaterial zugeteilt. Mittels statistischer Untersuchung konnte gezeigt werden, daß sich durch diese Selektion weder die Geschlechtsverteilung (Frauen: $\chi^2=0,08$ bei einem Freiheitsgrad, $p \gg 0,05$; Männer: $\chi^2=0,11$ bei $f=1, p \gg 0,05$) noch die Alterszusammensetzung (Frauen: $\chi^2=0,1$ bei $f=5, p \gg 0,05$; Männer: $\chi^2=0,84$ bei $f=5, p \gg 0,05$) zwischen den beiden Gruppen geändert hat. Dies bedeutet, daß das Untersuchungsgut als repräsentativ anzusehen ist.

Insgesamt umfaßt die Gruppe "Gastritis Typ A-untersucht-" (U-Typ A)

somit 287 Patienten. Davon sind 157 Probanden weiblichen und 130 Probanden männlichen Geschlechtes. Die Altersspannweite erstreckt sich von 33 bis 89 Jahre bei den Frauen und von 30 bis 85 Jahre bei den Männern. Die Verteilung auf die einzelnen zusammengefaßten Altersgruppen (<30 Jahre, 30-40J, 41-50J, 51-60J, 61-70J, >70J) zeigt Tabelle 7. Der Mittelwert des Alters der untersuchten Probanden liegt bei 63,8 Jahren (weiblich) bzw. 59,5 Jahren (männlich), die Standardabweichung beträgt 11,7 (Frauen) bzw. 13,3 (Männer) Jahre.

Mit Hilfe statistisch ermittelter Zufallszahlen wurden zwei Alters- (gleich viele Patienten in der gleichen Altersstufe wie Typ A-Patienten) und geschlechtsangepaßte Kontrollgruppen aufgestellt. Die erste Kontrollgruppe wurde aus allen Typ B-Patienten (→ K-Typ B) ausgewählt, die zweite aus allen Patienten mit biopisch gesicherter intakter Antrum- und Corpusmucosa (→ K-int.).

Geographisch verteilt sich das Patientenmaterial auf den Raum Niederbayern (Frontenhausen, Kelheim, Landshut, Landau a.d. Isar, Mainburg, Straubing, Vilsbiburg), den Raum Oberbayern (Freising, Laufen, Moosburg, Mühldorf, München, Peiting, Wasserburg), Dielheim, Euskirchen, Hannover, Keltum, Lohmar sowie Stadt-hagen.

Diese drei Patientenkollektive (U-Typ A, K-Typ B, K-int.) wurden dann bis Ende 1983/Anfang 1984, d.h. über eine Verlaufs-dauer von

0,5 - 5 Jahren, beobachtet bzw. nachuntersucht. Diese Verlaufsbeobachtung soll insbesondere klären, ob sich in einer der drei Gruppen signifikant häufiger eine perniziöse Anaemie und/oder ein Magencarcinom entwickelt hat. Neben diesen beiden Hauptaufgaben werden im Rahmen dieser Dissertationsschrift folgende weitere Punkte abgeklärt:

- Häufigkeits-, Geschlechts- und Altersverteilungen der einzelnen Gastritistypen sowie mögliche Differenzen;
- Häufigkeit und Art der Anaemien bei den verschiedenen atrophischen Gastritiden;
- Auswertung der Untersuchungen zur Bestimmung von Gastrin- und Pepsinogenspiegel sowie der Säuresekretion;
- Ulcusassoziation;
- Häufung bestimmter Krankheiten bei den einzelnen Typen der atrophischen Gastritis;
- Auswertung der Angaben zur Familienanamnese.

Um diese Fragen vergleichend klären zu können, wurde ein standardisierter Fragebogen aufgestellt (Abb. 22). Dieser ist, soweit möglich, anhand der mir von den untersuchenden Ärzten zur Verfügung gestellten Unterlagen persönlich ausgefüllt worden. Soweit dies nicht möglich war, wurden die Ärzte mit der Bitte um Zurücksendung der ausgefüllten Fragebogen angeschrieben. Insgesamt konnten die Befunde von 160 U-Typ A-, 165 K-Typ B- und 163 K-int.-Patienten ausgewertet werden.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Kontingenztestes (χ^2 -Test) für Vierfelder- und Mehrfeldertafel (247). Verwendet wurden dazu folgende Computer: Commodore SR 9190 R und Hewlett-Packard Modell 9830A

Tabelle 7 Altersverteilung der Gruppe "U-Typ A"

	Gesamt	weiblich	männlich
< 30 Jahre	-	-	-
31 - 40 J	20	7	13
41 - 50 J	37	15	22
51 - 60 J	62	31	31
61 - 70 J	82	51	31
> 70 J	86	53	33

(Name)	(Vorname)	(Geb.datum)	(Untersuchungsdat.)	(J.Nr)
----------	-------------	---------------	----------------------	---------

1. Überweisungspatient:

falls es sich um einen Überweisungspatienten handelt, bitte
Namen und Adresse des Hausarztes eintragen:

2. Anaemie: ja/nein Hb: Ery: MCV: MCH: MCHC: Datum der letzten Blutuntersuchung
wenn ja, seit wann: (Hb_E)
falls weiter differenziert: perniziöse Anaemie: ja/nein

```

falls weiter differenziert: perniziöse Anaemie: ja/nein
                             megaloblast. Anaemie: ja/nein
                             anderer Typ: ja/nein
                             hyperchrome Anaemie: ja/nein

```

3. Test auf Vitamin B12-Mangel: ja/nein (s.B.: Schilling, Kk. malabsorption, Vit. B12-Best. im Blut)
wenn ja, welcher: Ergebnis:
Untersuchungsdatum:

4. Bestimmung des Gastrinspiegels: ja/nein Ergebnis:
Bestimmung des Pepsinogenspiegels: ja/nein Ergebnis:
Bestimmung des Salzsäuregehaltes des Magens: ja/nein
Basalsekretion (BAO): stimuliert (PAO)
jeweiliges Unt. auch datum:

5. Vorliegen eines Ulcus: ja/nein
wenn ja, Dignosedatum: J.Nr.:^o
Ulcus duodeni/Ulcus ventriculi

6. Vorliegen eines Magencarcinoms:ja/nein J.Nr.: 0
wenn ja, seit wann:
Typ:
Lage:

7. Weitere Krankheiten des Patienten:

8. Patient verstorben: ja/nein
wenn ja, Sterbedatum:
Todesursache:

9. Familienanamnese:
 perniziöse Anaemie in der Verwandtschaft: ja/nein
 wenn ja, seit wann:
 Verwandtschaftsgrad: Geb.datum:

Magencarcinom in der Verwandtschaft: ja/nein
 wenn ja, seit wann: J.Nr.:
 Typ: Lage:
 Verwandtschaftsgrad: Geb.datum:

atrophische Gastritis in der Verwandtschaft:ja/nein
Antrum: ja/nein Corpus:ja/nein
wenn ja, seit wann: J.Nr.:^o
Verwandtschaftsgrad: Geb.datum:

nicht zutreffendes bitte streichen

falls die histologische Untersuchung im Pathologischen Institut
des Städtischen Krankenhauses Landshut erfolgte, bitte angeben

3. Ergebnisse

3.1. Häufigkeit der Gastritistypen

Insgesamt wurden im Zeitraum von Anfang Januar 1978 bis Ende August 1983 27.610 Magenbiopsien im Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Landshut untersucht. Dabei entfielen auf das weibliche Geschlecht $12.516=45,33\%$ und auf das männliche Geschlecht $15.094=54,67\%$ (Abb. 23).

Eine atrophische Gastritis (at.G.) lag bei 2.886 gastroskopierten Patienten vor (Tab. 8). Dies entspricht einer Morbidität von $10,45\%$ (Abb. 23). Es fand sich eine Geschlechtsverteilung von 1.314 Frauen = $45,53\%$ zu 1.572 Männern = $54,47\%$ (Tab. 8, Abb. 23). Da jedoch auch insgesamt mehr Männer biopsiert wurden, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (n.s.=nicht signifikant) bezüglich der Häufigkeit der at.G. bei Männern und Frauen ($\chi^2=0,04$ bei $f=1, p \gg 0,05$). Die geschlechtsspezifische Morbidität beträgt $10,5\%$ für das weibliche und $10,41\%$ für das männliche Geschlecht.

An einer Gastritis vom Typ A waren 318 Patienten erkrankt (Tab. 8). Damit ergibt sich eine Häufigkeit für die Gastritis Typ A von $1,15\%$. Anteilsmäßig an allen atrophischen Gastritiden macht der Typ A 11% aus (Abb. 23). An einer Typ A-Gastritis waren 167 Frauen = $52,52\%$ und 151 Männer = $47,48\%$ erkrankt (Abb. 24). Diese

"Bevorzugung" des weiblichen Geschlechts beim Typ A ist statistisch signifikant ($\chi^2=6,55$ bei $f=1, p=0,025$ nahezu $0,01$). Die geschlechtsspezifischen Morbiditätszahlen liegen bei $1,33\%$ (Frauen) und 1% (Männer).

Eine Gastritis vom Typ B lag bei 1.357 Patienten vor, was einer Morbidität von $4,92\%$ entspricht (Tab. 8, Abb. 23). Der Anteil der Frauen beträgt $45,98\% = 624$ Patientinnen, der der Männer $54,02\% = 733$ Patienten (Tab. 8, Abb. 24). Es berechnet sich eine Morbidität von $4,99\%$ für das weibliche Geschlecht und von $4,87\%$ für das männliche Geschlecht. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($\chi^2=0,2$ bei $f=1, p \gg 0,05$). Der Anteil des Typs B an allen atrophischen Gastritiden macht $47,02\%$ aus (Abb. 23).

276 Patienten wiesen eine at.G. im Antrum und Corpus ventriculi auf. Die Häufigkeit einer diffusen atrophischen Gastritis liegt damit bei 1% . Die Geschlechtsverteilung betrug 124 Patientinnen = $44,93\%$ zu 152 Patienten = $55,07\%$ (Tab. 8, Abb. 24). Damit errechnet sich eine diffuse at.G.-Morbidität von 1% für das weibliche und von $1,07\%$ für das männliche Geschlecht. Entsprechend der nahezu gleichen Erkrankungshäufigkeit ergab sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied ($\chi^2=0,02$ bei $f=1, p \gg 0,05$). Der Anteil der diffusen at.G. an der Gesamt-at.G. beträgt $9,57\%$ (Abb. 23).

Nicht klassifizierbar waren 935 Patienten mit atrophischer Gastri-

tis (Tab. 8), was einer Häufigkeit von 3,39% und einem at.G.-Anteil von 32,4% (Abb. 23) entspricht. In dieser Gruppe hatten 812 Patienten = 86,85% (Morbidity 2,94%) nur eine Biopsie aus dem Antrum ventriculi, die jeweils eine at.G. zeigte (n.k.P). 91 Patienten = 9,73% (Morbidity 0,33%) wiesen nur eine Biopsie aus dem Corpus mit at.G.-Befund (n.k.C) und 31 Patienten = 3,32% (Morbidity 0,11%) eine at.G. im Restmagen nach subtotaler Gastrektomie auf (n.k.G). Das Verhältnis Frauen - Männer betrug in der Gruppe n.k.P 352 (43,35%) zu 460 (56,65%), in der Gruppe n.k.C 41 (45,06%) zu 50 (54,94%), in der Gruppe n.k.G 6 (19,36%) zu 25 (80,64%) und damit in der Gesamtgruppe 399 (42,7%) zu 536 (57,3%) (Tab. 8, Abb. 24). Die geschlechtsspezifischen Häufigkeitszahlen berechnen sich mit 3,19% (Frauen) und 3,55% (Männer) für die Gesamtgruppe, 2,81% und 3,05% für die n.k.P-Gruppe, 0,33% und 0,33% für die n.k.C-Gruppe, 0,05% und 0,17% für die n.k.G-Gruppe. Die Geschlechtsunterschiede waren weder in der n.k.-Gesamt- noch in der n.k.P- oder n.k.C-Gruppe signifikant (n.k.: $\chi^2=2,6$ bei $f=1, p \gg 0,05$; n.k.P: $\chi^2=1,3$ bei $f=1, p \gg 0,05$; n.k.C: $\chi^2=0,18$ bei $f=1, p \gg 0,05$). Für die Gruppe n.k.G erfolgt keine statistische Berechnung, da hier zur Beurteilung einer möglichen Geschlechtsdisposition nicht die Gesamtbiospien, sondern die Gesamtzahl der untersuchten Magen mit subtotaler Gastrektomie zugrunde gelegt werden muß.

Weiterhin wurden noch die geschlechtsspezifischen Häufigkeiten

der einzelnen Gruppen gegeneinander berechnet. Statistisch signifikant (sig.) war nur der Unterschied des Frauenanteils zwischen der Gruppe "Typ A" und der Gruppe "Typ B". Im einzelnen errechneten sich folgende χ^2 -Werte:

Typ A - Typ B w.:	$\chi^2=6,31$	bei f=1, p = 0,025 sig.
Typ A - Typ B m.:	$\chi^2=1,4$	" " ,p $\gg 0,05$ n.s.
Typ A - AB w.:	$\chi^2=1,2$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
Typ A - AB m.:	$\chi^2=1,1$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
Typ B - AB w.:	$\chi^2=0,04$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
Typ B - AB m.:	$\chi^2=0,03$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
Typ A - n.k.P w.:	$\chi^2=2,79$	" " ,p $> 0,05$ "
Typ A - n.k.P m.:	$\chi^2=2,36$	" " ,p $\gg 0,05$ "
Typ B - n.k.P w.:	$\chi^2=0,5$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
Typ B - n.k.P m.:	$\chi^2=0,4$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
AB - n.k.P w.:	$\chi^2=0,08$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
AB - n.k.P m.:	$\chi^2=0,06$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
Typ A - n.k.C w.:	$\chi^2=0,5$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
Typ A - n.k.C m.:	$\chi^2=0,5$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
Typ B - n.k.C w.:	$\chi^2=0,01$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
Typ B - n.k.C m.:	$\chi^2=0,01$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
AB - n.k.C w.:	$\chi^2=2 \cdot 10^{-4}$	" " ,p $\ggg 0,05$ "
AB - n.k.C m.:	$\chi^2=1 \cdot 10^{-4}$	" " ,p $\ggg 0,05$ "

Das häufigere Vorliegen einer Gastritis vom Typ B als einer Gastritis vom Typ A ist statistisch signifikant für die Ge-

samtgruppen und die geschlechtsgetrennten Häufigkeiten:

Gesamt: $X^2=664,65$ bei $f=1, p = 0,001$ sig.

weiblich: $X^2=272,65$ " " , $p = 0,001$ "

männlich: $X^2=394,73$ " " , $p = 0,001$ "

Regressions- und Expansionstendenzen sind beim Typ A und beim Typ B zu sehen. Beim Typ A sind bioptisch-histologisch 5 Fälle belegt, die eine Regression innerhalb von einem bis drei Jahren zeigten. In zwei Fällen zeigte sich in der Kontrolluntersuchung eine Oberflächengastritis (Obg.) im Corpus. Sogar eine intakte Schleimhaut im Corpus ventriculi ergaben die Kontrollbiopsien bei zwei weiteren Typ A-Patienten. In dem fünften Fall ist nur bekannt, daß Kontrollbiopsien keine Typ A-Gastritis mehr erbrachten. Ferner wird bei einer anderen Typ A-Patientin angegeben, daß bei einer Kontrolluntersuchung ebenfalls kein Typ A mehr zu sehen war (Geschlechts- und Altersverteilung ist aus den Tabellen 9 und 10 ersichtlich).

Eine Expansion trat bei 3 Typ A-Patienten innerhalb von 1 - 2 Jahren nach initialer Gastroskopie in Erscheinung. Eine Patientin wies in der Nachuntersuchung eine Oberflächengastritis mit beginnender Atrophie (Obg.+beg.At.) im Antrum auf, während in der ersten Untersuchung hier eine Obg. zu sehen war. Zwei Typ A-Patienten zeigten sogar eine at.G. im Antrum bei den Kontrollbiopsien (Geschlechts- und Altersverteilung zeigen wiederum die Tabellen 9 und 10).

Identische Befunde bei Kontrolluntersuchungen im Zeitraum von einem bis 5 Jahren wiesen 22 Typ A-Patienten auf, 12 Frauen und 10 Männer (Tab. 9,10). Eine Patientin zeigte dabei nach einem Jahr nur noch eine Obg. des Corpus ventriculi, nach drei Jahren jedoch wieder eine at.G.

Regressionsvorgänge beim Typ B waren bei 8 Patienten (5 Frauen, 3 Männer) innerhalb von 1 - 4 Jahren zu ermitteln (Tab. 9,10). Bei 7 Patienten ging die Besserung des Krankheitsbildes bis zur Obg. des Antrum ventriculi, in einem Fall trat innerhalb von vier Jahren sogar nahezu eine Restitutio ad integrum ein (histologischer Befund: "weitgehend intaktes Antrum"). Bei einem Patienten konnte der Regressionsverlauf durch laufende Kontrollbiopsien beobachtet werden: Im April 1981 wies der Patient eine ausgeprägte floride at.G. im Antrum auf;

- im Mai 1981 eine ausgeprägte mäßig floride at.G.;

- im Januar 1982 eine ausgeprägte Obg. mit nurmehr herdförmiger Atrophie;

im Mai 82, August 82 und November 83 lag dann jeweils nurmehr eine ausgeprägte Obg. im Antrum vor.

Expansionserscheinungen ins Corpus ventriculi waren bei 5 Typ B-Patienten (3 Frauen, 2 Männer) zu beobachten (Tab. 9,10). So zeigte sich z.B. bei einer Patientin in der initialen Biopsie ein Typ B mit Obg. des Corpus, im zweiten Jahr eine Obg.+beg.At.

des Corpus und im dritten Jahr eine at.G. des Corpus. Anhand einer weiteren Patientin ist zu sehen, daß wirklich eine von aboral nach cardial voranschreitende Expansion die Ursache ist. Diese Patientin wies im Mai 1981 im größten Teil des Antrum ventriculi eine at.G. auf, im corpusnahen Antrum eine Obg. sowie im Corpus ventriculi eine intakte Mucosa. Bei einer Kontrolluntersuchung im März 82 fand sich dann eine at.G. des gesamten Antrums und eine Obg. im Corpus ventriculi.

Gleiche Befunde bei initialer und bei Kontrolluntersuchungen 1 - 5 Jahre danach wurden bei 12 Typ B-Patienten (5 Frauen, 7 Männer) ermittelt. Alters- und Geschlechtsverteilung dieser Patienten sind wiederum aus den Tabellen 9 und 10 zu ersehen.

Die Häufigkeit von Regressionerscheinungen beträgt damit 18,18% für den Typ A und 32% für den Typ B. Nach Geschlechtern getrennt berechnet sich der prozentuale Anteil der Krankheitsbesserungen mit 25% bei weiblichen und 7,69% bei männlichen Typ A-Patienten sowie 38,46% bei weiblichen und 25% bei männlichen Typ B-Patienten. Die Häufigkeiten von Expansionen liegen bei 15,15% (Typ A), 15% (Typ A-Frauen), 15,39% (Typ A-Männer), 20% (Typ B), 23,08% (Typ B-Frauen) sowie 16,67% (Typ B-Männer). Die Häufigkeit identischer Befunde errechnet sich zu 66,67% (Typ A), 60% (Typ A-Frauen), 76,92% (Typ A-Männer), 48% (Typ B), 38,46% (Typ B-Frauen) sowie 58,33% (Typ B-Männer). Diese relativen Häufig-

keiten sind noch einmal in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Weder Regressions- noch Expansionshäufigkeiten zeigten zwischen U-Typ A und K-Typ B signifikante Unterschiede:

Regression: G.: $X^2=1,48$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

w.: $X^2=0,68$ " " ,p $\gg 0,05$ "

m.: $X^2=1,39$ " " ,p $\gg 0,05$ "

Expansion: G.: $X^2=0,4$ " " ,p $\gg 0,05$ "

w.: $X^2=0,35$ " " ,p $\gg 0,05$ "

m.: $X^2=7,6 \cdot 10^{-3}$ " " ,p $\gg 0,05$ "

Im Laufe der Studie verstarben 29 Patienten, 14 Frauen und 15 Männer. Diese Todesfälle verteilen sich auf die drei Gruppen in folgendem Verhältnis (Tab. 11):

U-Typ A: 11 Patienten=6,88%, 4 Frauen=4,3% u. 7 Männer=10,45%

K-Typ B: 12 Patienten=7,27%, 6 Frauen=6,52% u. 6 Männer= 8,22%

K-int.: 6 Patienten=3,68%, 4 Frauen=4,26% u. 2 Männer= 2,9%.

Die Altersverteilung der Verstorbenen zeigt Tabelle 11.

In der Gruppe U-Typ A starben zwei Patienten (ein Mann und eine Frau) an den Folgen eines Magencarcinoms. Die anderen Todesursachen stehen in keinem Zusammenhang mit Magenerkrankungen. In sechs Fällen (2 Frauen, 4 Männer) war die Todesursache ein anderes Carcinom, in zwei Fällen ein Herzversagen (1 Frau, 1 Mann) und bei einem Mann ein Herz- und Nierenversagen bei Pankreatitis.

In der Gruppe K-Typ B starben zwei Patienten an einem

Magencarcinom. An den Folgen eines bösartigen Tumors starben 5 weitere Typ B-Patienten (3 Frauen, 2 Männer). Zwei Typ B-Patientinnen erlagen einem Apoplex, eine weitere Patientin starb an einem Herzinfarkt. An einem Herzinfarkt starb auch ein Typ B-Patient. Bei einem Patienten war die Todesursache nicht zu ermitteln.

Zwei Männer und eine Frau aus der Gruppe K-int. starben an Carcinomfolgen. Lungenembolie, Herzversagen und Frakturfolgen waren die Todesursache der drei weiteren verstorbenen Frauen.

Keine Gruppe zeigte eine signifikant höhere Mortalität:

U-Typ A - K-Typ B: G.: $\chi^2=0,02$ bei $f=1, p \ggg 0,05$ n.s.

w.: $\chi^2=0,47$ " " , $p \ggg 0,05$ "

m.: $\chi^2=0,16$ " " , $p \ggg 0,05$ "

U-Typ A - K-int.: G.: $\chi^2=1,65$ " " , $p \gg 0,05$ "

w.: $\chi^2=2 \cdot 10^{-4}$ " " , $p \ggg 0,05$ "

m.: $\chi^2=3,14$ " " , $p > 0,05$ "

K-Typ B - K-int.: G.: $\chi^2=2,04$ " " , $p \gg 0,05$ "

w.: $\chi^2=0,49$ " " , $p \ggg 0,05$ "

m.: $\chi^2=2,00$ " " , $p \gg 0,05$ "

Auch bei Berücksichtigung nur der Todesursachen, die im Zusammenhang mit dem Magen bzw. der at.G. stehen (je zwei Todesfälle durch Magencarcinom bei den Typen A und B), ergab sich zwischen den einzelnen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalitätsraten:

U-Typ A - K-Typ B: G.: $\chi^2 = 9 \cdot 10^{-4}$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

w.: $\chi^2 = 0,98$ " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2 = 0,28$ " " , $p \gg 0,05$ "

U-Typ A - K-int.: G.: $\chi^2 = 2,05$ " " , $p \gg 0,05$ "

w.: $\chi^2 = 1,02$ " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2 = 1,04$ " " , $p \gg 0,05$ "

K-Typ B - K-int.: G.: $\chi^2 = 1,99$ " " , $p \gg 0,05$ "

w.: $\chi^2 = 0$ " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2 = 1,97$ " " , $p \gg 0,05$ "

Tabelle 8 Häufigkeit der at.G. und der einzelnen Untergruppen

		absolut	relativ(%)
at.G.	G.:	2886	10,45
	w.:	1314	10,5
	m.:	1572	10,41
Typ A	G.:	318	1,15
	w.:	167	1,33
	m.:	151	1,0
Typ B	G.:	1357	4,92
	w.:	624	4,99
	m.:	733	4,87
diffuse at.G.	G.:	276	1,0
	w.:	124	1,0
	m.:	152	1,01

Tabelle 8 Fortsetzung

		absolut	relativ(%)
nicht klassifizierbar	G.:	935	3,39
	w.:	399	3,19
	m.:	536	3,55
n.k.P	G.:	812	2,94
	w.:	352	2,81
	m.:	460	3,05
n.k.C	G.:	91	0,33
	w.:	41	0,33
	m.:	50	0,33
n.k.G	G.:	31	0,11
	w.:	6	0,05
	m.:	25	0,17

(Gesamtbiopsien 27.610; davon 12.516 Frauen, 15.094 Männer).

Tabelle 9 Regressions- und Progressionshäufigkeit sowie Häufigkeit identischer Befunde bei Kontrolluntersuchungen bei den Typen A und B

		Typ A			Typ B		
		G.	w.	m.	G.	w.	m.
Regression	absolut	6	5	1	8	5	3
	relativ(%)	18,18	25	7,69	32	38,46	25
Identische Befunde	absolut	22	12	10	12	5	7
	relativ(%)	66,67	60	76,92	48	38,46	58,33
Expansion	absolut	5	3	2	5	3	2
	relativ(%)	15,15	15	15,39	20	23,08	16,67

Tabelle 10 Altersverteilung der Patienten aus Tabelle 9

	Typ A			Typ B		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.
< 30 J	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
30 - 40 J	-/1/-	-/-/-	-/1/-	-/1/1	-/-/1	-/1/-
41 - 50 J	1/5/-	1/2/-	-/3/-	3/1/-	-/-/-	3/1/-
51 - 60 J	2/7/1	2/4/-	-/3/1	-/3/1	-/1/1	-/2/-
61 - 70 J	2/5/1	2/3/1	-/2/-	5/3/2	3/2/-	2/1/2
>70 J	1/4/1	-/3/-	1/1/1	-/4/1	-/2/-	-/2/1

1. Zahlenreihe = Regression, 2. Zahlenreihe = identischer Befund, 3. Zahlenreihe = Expansion

Tabelle 11 Altersverteilung der während der Verlaufsstudie verstorbenen Patienten

	U-Typ A			K-Typ B			K-int.		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
< 30 J	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30 - 40 J	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41 - 50 J	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51 - 60 J	2	-	2	2	-	2	-	-	-
61 - 70 J	3	2(1)	1	4	2	2(1)	2	1	1
>70 J	6	2	4(1)	6	4	2(1)	4	3	1
	11	4(1)	7(1)	12	6	6(2)	6	4	2

In Klammern Zahl der Patienten, die an den Folgen einer Magenkrankheit (Magencarcinom) gestorben sind.

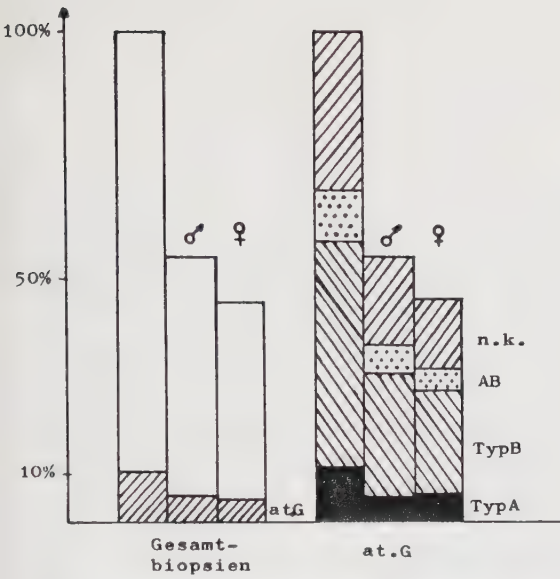


Abb. 23 Häufigkeit der at.G. und Anteil der Gastritistypen

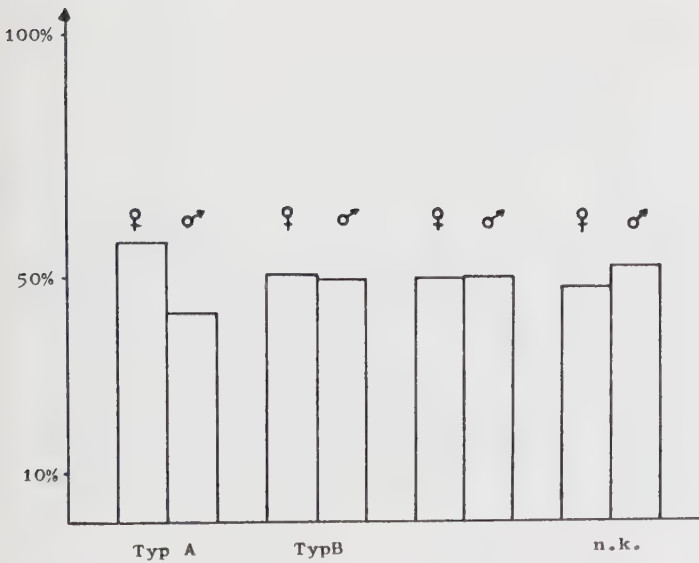


Abb. 24 Geschlechtsverteilung der Gastritistypen

3.2. Altersverteilung

Um mögliche Unterschiede in der Altersverteilung aufzuzeigen, wurden den Patienten entsprechend ihrem Alter sechs Altersklassen zugeteilt ($<30J$, $30-40J$, $41-50J$, $51-60J$, $61-70J$, $>70J$). Die absoluten Häufigkeiten sind in der Tabelle 12, die relativen Häufigkeiten sind in den Abbildungen 25 - 34 dargestellt. Die kumulativen Altershäufigkeiten zeigen die Abbildungen 35 - 38 für den Typ A, den Typ B, für das weibliche sowie das männliche Geschlecht (Vergleich Typ A gegen Typ B).

Auffallend ist ein Unterschied zwischen den Altersverteilungen der Frauen und der Männer (Tab. 12, Abb. 25-36). Während beim weiblichen Geschlecht ein stetiges Anwachsen der altersspezifischen Morbidität zu eruieren war, zeigt sich beim männlichen Geschlecht ein Häufigkeitsgipfel bereits in der Altersstufe von 51-60 Jahren. Danach fielen in den Gruppen "at.G.", "Typ B" und "n.k." die Häufigkeiten wieder ab (Abb. 26,30,32,34). In den Gruppen "Typ A" und "AB" trat in der Klasse " $>70J$ " eine erneute Zunahme gegenüber der davorliegenden Altersdekade auf (Abb. 28,32). In der AB-Gruppe erreichte die Morbidität sogar wieder das Häufigkeitsmaximum der Altersstufe von 51-60 Jahren (Tab. 12, Abb. 32).

Der stärkste absolute Zuwachs der at.G.-Häufigkeiten trat von der Klasse bis 50 Jahre zur Klasse bis 60 Jahre auf. Besonders deutlich war dies bei den Patienten mit diffuser atrophie-

scher Gastritis ausgeprägt (Abb. 31,32). Die kumulativen Morbiditätsraten der Typen A und B zeigen jedoch, daß die relativen Zuwachsraten nicht parallel mit den absoluten Zuwachsraten laufen. Vielmehr drücken sie wiederum den zuvor genannten Geschlechtsunterschied aus (Abb. 35,36). Beim männlichen Geschlecht wächst die at.G.-Häufigkeit am stärksten in der Altersstufe von 51-60 Jahren an, während bei den Frauen bis ins hohe Alter ein ständiger Zuwachs der Neuerkrankungen zu sehen ist (Abb. 37,38).

Ein weiterer Befund, der sich besonders gut aus den kumulativen Morbiditätsraten ablesen läßt, ist das im jüngeren Alter häufigere Auftreten der at.G. bei Männern (Abb. 35,36). Beim Typ A öffnet sich die "Schere" zunächst zunehmend bis einschließlich der Altersklasse "51-60J", um sich danach durch stärkere Zunahme der weiblichen Inzidenz wieder zu schließen (Abb. 35). Beim Typ B wird die Differenz der relativen Häufigkeiten dagegen schon ab der Altersstufe "51-60J" wieder kleiner (Abb. 36).

Beim Vergleich der kumulativen Häufigkeiten von Typ A- und Typ B-Patientinnen sowie Typ A- und Typ B-Patienten fällt auf, daß bei beiden Geschlechtern der Typ B früher als der Typ A startet (Abb. 37,38). Während beim Typ B bereits Erkrankungen vor dem 30. Lebensjahr vorkommen, finden sich beim Typ A diese erst in der Altersstufe von "30-40J". Das früheste Manifestationsalter war beim Typ B das 19. Lebensjahr (w. und m.), beim Typ A das 33. (w.) bzw.

30. (m.) Lebensjahr. Das höchste Diagnosealter betrug beim Typ B 90 (w.) bzw. 95 (m.) Jahre, beim Typ A 89 (w.) bzw. 85 (m.) Jahre. Der Mittelwert der weiblichen Typ A-Patienten liegt bei 63,8 Jahren (Standardabweichung: $\pm 11,7$ Jahre), der der männlichen Typ A-Patienten bei 59,5 Jahren (Standardabweichung: $\pm 13,3$). Beim Typ B lauten die entsprechenden Daten für die Frauen $62,9 \pm 12,6$ Jahre, für die Männer $57,9 \pm 13,4$ Jahre. Bei der diffusen at.G. liegt der Mittelwert bei $68,5 \pm 8,9$ Jahren für das weibliche und bei $63,0 \pm 11,1$ Jahren für das männliche Geschlecht.

Auffallend an der Altersverteilung der diffusen at.G. ist besonders das seltene Vorkommen bis zum 50. Lebensjahr und die anschließende rapide Zunahme der nach Alter aufgeschlüsselten Inzidenzraten (Tab. 12, Abb. 31,32). Diese Zunahme der Inzidenz ist beim männlichen Geschlecht andeutungsweise auch schon in der Altersstufe vom 41. bis 50. Lebensjahr sichtbar (Abb. 32).

Die genannten Geschlechtsunterschiede bei der at.G. konnten auch statistisch untermauert werden, d.h. in allen Gruppen trat ein signifikanter χ^2 -Wert beim Vergleich der geschlechtsgetrenten altersspezifischen Häufigkeiten auf:

at.G.: $\chi^2=102,36$ bei $f=5$, $p=0,001$ sig.

Typ A: $\chi^2= 13,49$ " $f=4$, $p=0,01$ "

Typ B: $\chi^2= 53,71$ " $f=5$, $p=0,001$ "

AB: $\chi^2= 13,76$ " $f=5$, $p=0,025$ "

n.k.: $\chi^2= 38,26$ " $f=5$, $p=0,001$ "

Weiterhin wurden auch die altersspezifischen Morbiditätsraten zwischen den einzelnen Gruppen miteinander verglichen. Dies erfolgte getrennt sowohl für das weibliche als auch für das männliche Geschlecht. Die errechneten Ergebnisse sind nachfolgend aufgezählt:

Typ A - Typ B w.: $\chi^2=7,89$ bei $f=5, p \gg 0,05$ n.s.

Größere, jedoch nicht signifikante Differenzen sind nur in den Klassen "< 30J" und "51-60J" zu verzeichnen.

Typ A - Typ B m.: $\chi^2=4,45$ bei $f=5, p \gg 0,05$ n.s.

Fast signifikant ist dabei die Altersstufe "< 30J".

Typ A - AB w.: $\chi^2=9,23$ bei $f=5, p \gg 0,05$ n.s.

Signifikant ist bei diesem Vergleich die Altersstufe "41-50J".

Ein etwas größerer Unterschied liegt auch in der Klasse "30-40J" vor.

Typ A - AB m.: $\chi^2=9,0$ bei $f=6, p \gg 0,05$ n.s.

Signifikant ist die Unterklasse "30-40J", geringergradige größere Abweichungen finden sich auch in den Klassen "< 30J", "41-50J" und "> 70J".

Typ B - AB w.: $\chi^2=9,75$ bei $f=6, p \gg 0,05$ n.s.

In der Klasse "41-50J" ist der Häufigkeitsunterschied signifikant, in der Klasse "30-40J" ergibt sich ein etwas größerer, jedoch nicht signifikanter Wert. Auffallend ist, daß die Einzel- χ^2 -Werte von der Klasse "51-60J" bis zur Klasse "> 70J" ansteigen, verursacht durch einen besonders starken Zuwachs der Morbidität der diffusen at.G.

Typ B - AB m.: $\chi^2=18,59$ bei $f=6, p = 0,005$ sig.

Signifikante χ^2 -Werte zeigen auch die Klassen "30-40J" und ">70J". Erhöhte, nicht signifikante Werte liegen in den Klassen "<30J" und "41-50J" vor.

Tabelle 12 Absolute Häufigkeit

Jahre	at.G.			Typ A			Typ B			AB		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
<30	35	15	20	-	-	-	27	11	16	1	-	1
30-40	152	37	115	20	7	13	87	18	69	4	1	3
41-50	367	116	251	40	16	24	185	59	126	21	3	18
51-60	756	313	443	75	32	43	358	166	192	78	31	47
61-70	760	376	384	78	53	35	356	177	179	78	42	36
>70	816	457	359	95	59	36	344	193	151	94	47	47

Jahre	n.k.			n.k.P			n.k.C			n.k.G		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
<30	7	4	3	7	4	3	-	-	-	-	-	-
30-40	41	11	30	35	10	25	4	1	3	2	-	2
41-50	121	38	83	114	38	76	6	-	6	1	-	1
51-60	245	84	161	210	73	137	27	11	16	8	-	8
61-70	238	104	134	209	91	118	22	12	10	7	1	6
>70	283	158	125	237	136	101	32	17	15	13	5	8

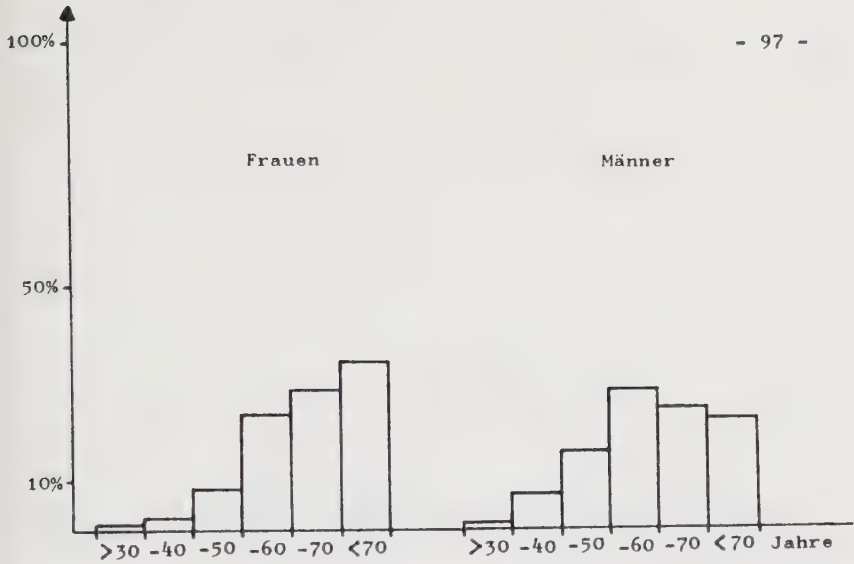


Abb. 25/26 Altersverteilung der at.G.

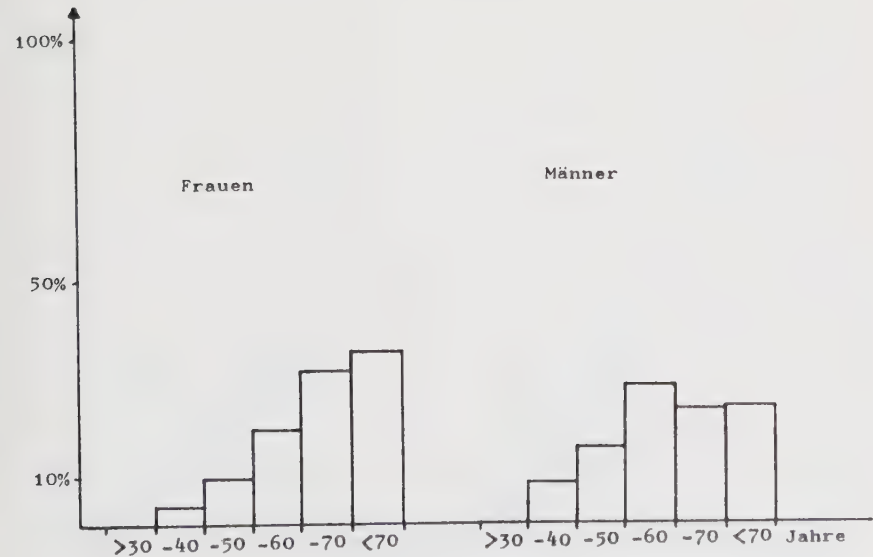


Abb. 27/28 Altersverteilung des Gastritis-Typs A

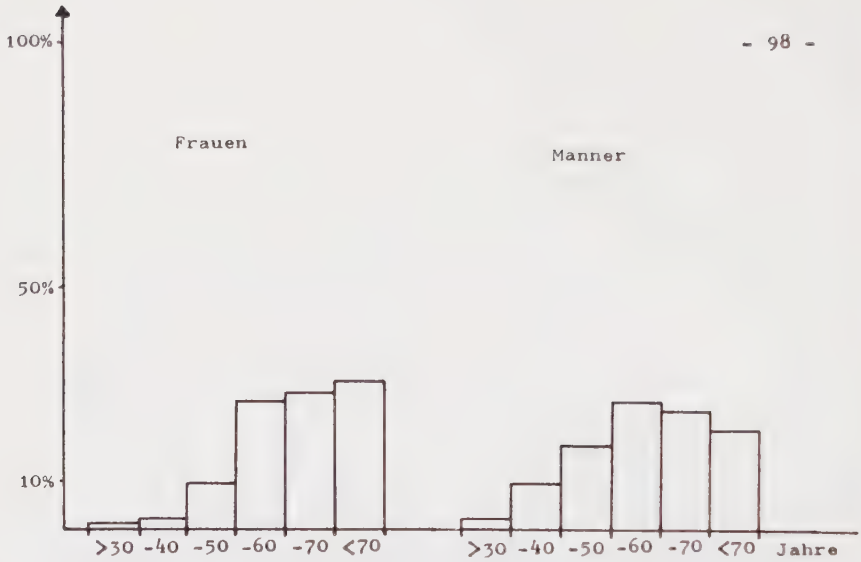


Abb. 29/30 Altersverteilung des Gastritis-Typs B

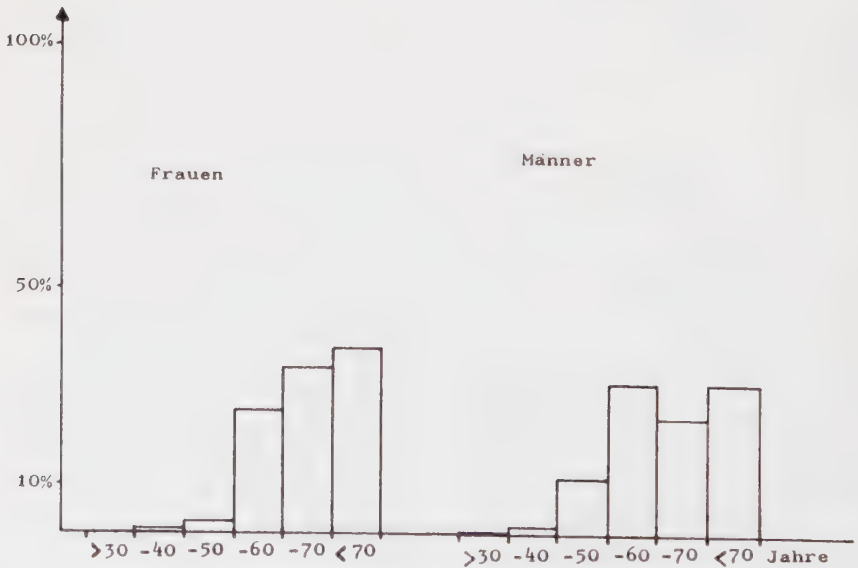


Abb. 31/32 Altersverteilung der diffusen at.G.

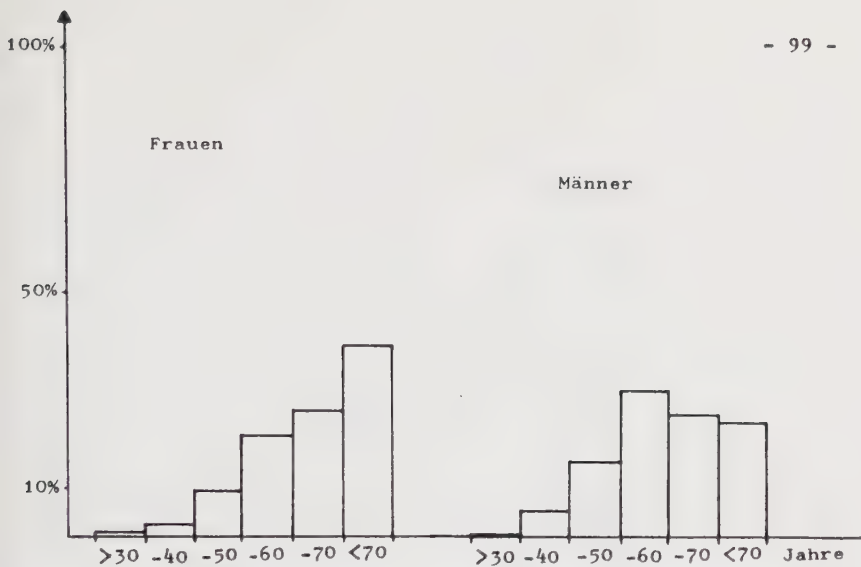


Abb. 33/34 Altersverteilung der nicht klassifizierbaren Fälle

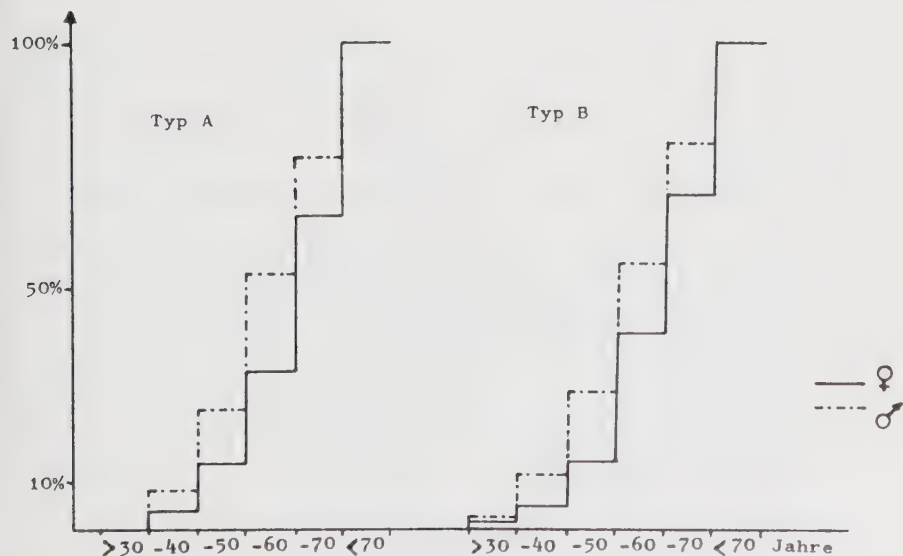


Abb. 35/36 Kumulative Häufigkeiten der Gastritis-Typen A und B

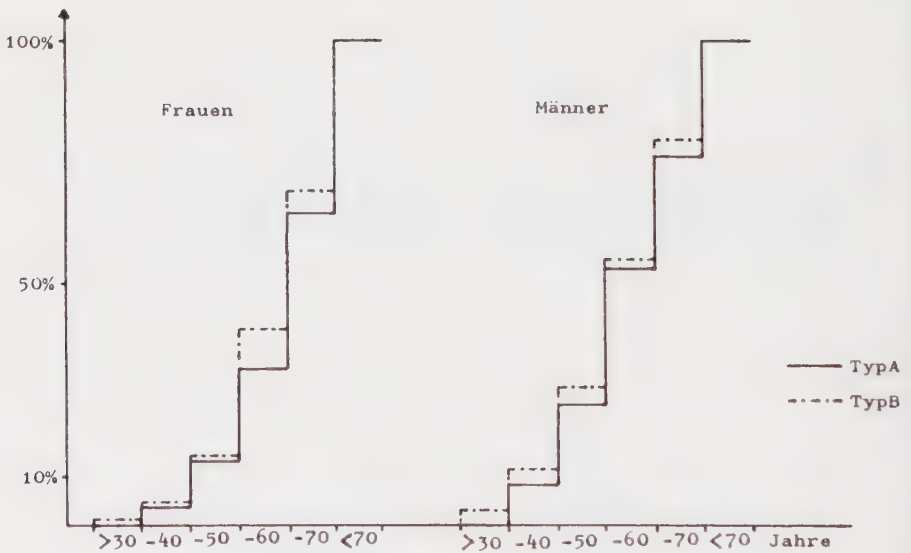


Abb. 37/38 Vergleich der kumulativen Häufigkeiten der
Gastritis-Typen A und B

3.3. Anaemie

Anaemien aller Arten traten in der Gruppe "U-Typ A" während der Verlaufsbeobachtung von 0,5 - 5 Jahren bei 56 Patienten = 35,22% auf. Nach Geschlechtern getrennt waren bei weiblichen Typ A-Patienten 31=33,33% und bei männlichen Typ A-Patienten 25=37,87% Anaemien zu verzeichnen (Tab. 13, Abb. 39). In der Gruppe "K-Typ B" entwickelten 43 Patienten = 26,54% eine Anaemie, dabei entfielen auf das weibliche Geschlecht 22=24,18% und auf das männliche Geschlecht 21 Anaemien = 29,58% (Tab. 13, Abb. 39). In der Kontrollgruppe mit intakter Mucosa waren 30 Anaemien = 18,41% zu verzeichnen. Dabei erkrankten 19 Frauen = 20,21% und 11 Männer = 15,94% (Tab. 13, Abb. 39). Die Altersverteilung der betroffenen Patienten zeigt die Tabelle 15. Statistisch signifikant ist das häufigere Auftreten von Anaemien beim Typ A gegenüber der Gruppe mit intakter Mucosa:

Gesamt: $\chi^2=11,63$ bei $f=1, p = 0,001$ sig.

Frauen: $\chi^2= 4,11$ " " , $p = 0,05$ "

Männer: $\chi^2= 8,3$ " " , $p = 0,005$ "

Nicht signifikant häufiger traten die Anaemien in der Gruppe "U-Typ A" gegenüber der Gruppe "K-Typ B" und in der Gruppe "K-Typ B" gegenüber der Gruppe "K-int." auf:

U-Typ A - K-Typ B G.: $\chi^2=2,83$ bei $f=1, p > 0,05$ n.s.

w.: $\chi^2=1,88$ " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2=1,07$ " " , $p \gg \gg 0,05$ "

K-Typ B - K-int. G.: $\chi^2=3,08$ bei $f=1, p > 0,05$ n.s.

W.: $\chi^2=0,42$ " " , $p \gg 0,05$ "

M.: $\chi^2=3,69$ " " , $p > 0,05$ "

Ein Geschlechtsunterschied bei der Anaemieinzidenz besteht nicht:

Gesamtes Untersuchungsgut: $\chi^2=0,19$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

U-Typ A: $\chi^2=0,35$ " " , $p \gg 0,05$ "

K-Typ B: $\chi^2=0,6$ " " , $p \gg 0,05$ "

K-int.: $\chi^2=0,48$ " " , $p \gg 0,05$ "

Bezüglich des Hämoglobingehaltes der Erythrocyten (MCH) differenziert traten beim Typ A 27=16,98% hyperchrome, 17=10,69% normochrome und 11=6,92% hypochrome Anaemien auf. Eine Anaemie beim Typ A (0,63%) konnte nicht klassifiziert werden. Beim Typ B liegen die entsprechenden Werte bei 17=10,49%, 19=11,73% und 4=2,47%. Drei Anaemien (1,85%) waren beim Typ B nicht einteilbar. Aus der Gruppe "K-int." entwickelten 14 Probanden = 8,59% eine hyperchrome, 10=6,14% eine normochrome und 5=3,08% eine hypochrome Anaemie. Eine Anaemie (0,61%) in dieser Gruppe war nicht differenzierbar (Tab. 13, Abb. 39). Statistisch signifikant war das häufigere Auftreten hyperchromer Anaemien in der Gruppe "U-Typ A" gegenüber der Gruppe "K-int.":

U-Typ A - K-int.: $\chi^2=5,1$ bei $f=1, p = 0,025$ sig.

Alle anderen Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

Im einzelnen berechneten sich die Werte wie folgt:

Hyperchrome Anaemie:

U-Typ A - K-Typ B: $\chi^2=2,86$ bei $f=1, p > 0,05$ n.s.

K-Typ B - K-int.: $\chi^2=0,34$ " " , $p \gg 0,05$ "

Normochrome Anaemie:

U-Typ A - K-Typ B: $\chi^2=0,1$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

U-Typ A - K-int.: $\chi^2=2,18$ " " , $p \gg 0,05$ "

K-Typ B - K-int.: $\chi^2=3,1$ " " , $p > 0,05$ "

Hypochrome Anaemie:

U-Typ A - K-int.: $\chi^2=2,53$ bei $f=1, p > 0,05$ n.s.

U-Typ A - K-Typ B: $\chi^2=3,57$ " " , $p > 0,05$ "

K-Typ B - K-int.: $\chi^2=0,11$ " " , $p \gg 0,05$ "

In der Gruppe der hyperchromen Anaemien waren beim Typ A 16=17,2% Frauen und 11=16,67% Männer betroffen, beim Typ B 7=7,69% Frauen und 10=14,09% Männer sowie in der Gruppe "K-int." 7=7,45% Frauen und 7=10,15% Männer. Die normochromen Anaemien verteilten sich beim Typ A zu 8=8,6% Frauen und 9=13,64% Männer, beim Typ B zu 12=13,19% Frauen und 7=9,86% Männer sowie in der Gruppe "K-int." zu 7=7,45% Frauen und 3=4,35% Männer. Hypochrome Anaemien traten bei weiblichen Typ A-Patienten 6=6,45% und bei männlichen 5=7,58% auf, bei weiblichen Typ B-Patienten 2=2,2% und bei männlichen 2=2,82% sowie bei weiblichen Probanden mit inaktiver Mucosa 4=4,26% und bei männlichen 1=1,45% (Tab. 13, Abb. 39). Die Altersverteilung geben die Tabellen 16 - 18 wieder.

Statistisch signifikant häufiger trat eine hyperchrome Anaemie bei weiblichen Typ A-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe "K-int." auf:

U-Typ A - K-int.: $\chi^2=4,13$ bei $f=1, p = 0,05$ sig.

Nahezu statistisch signifikant häufiger erlitten die Typ A-Patientinnen eine hyperchrome Anaemie als die Typ B-Patientinnen:

U-Typ A - K-Typ B: $\chi^2=3,81$ bei $f=1, p > 0,05$ bei Signifikanzniveau 3,84

Alle anderen Differenzen der geschlechtsspezifischen Inzidenzwerte sind nicht signifikant.

Hyperchrome Anaemie:

U-Typ A - K-Typ B w.: $\chi^2=0,18$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

U-Typ A - K-int. m.: $\chi^2=1,24$ " " , $p \gg 0,05$ "

K-Typ B - K-int. w.: $\chi^2=4 \cdot 10^{-3}$ " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2=0,51$ " " , $p \gg 0,05$ "

Normochrome Anaemie:

U-Typ A - K-Typ B w.: $\chi^2=1,00$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

m.: $\chi^2=0,47$ " " , $p \gg 0,05$ "

U-Typ A - K-int. w.: $\chi^2=0,09$ " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2=3,59$ " " , $p > 0,05$ "

K-Typ B - K-int. w.: $\chi^2=1,65$ " " , $p > 0,05$ "

m.: $\chi^2=1,60$ " " , $p > 0,05$ "

Hypochrome Anaemie:

U-Typ A - K-Typ B w.: $\chi^2=2,00$ bei $f=1, p > 0,05$ n.s.

m.: $\chi^2=1,60$ " " , $p > 0,05$ "

U-Typ A - K-int. w.: $\chi^2=0,45$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.
 m.: $\chi^2=2,98$ " " , $p > 0,05$ "
 K-Typ B - K-int. w.: $\chi^2=0,62$ " " , $p \gg 0,05$ "
 m.: $\chi^2=0,39$ " " , $p \gg 0,05$ "

Unter den hyperchromen Anaemien fanden sich beim Typ A 7 gesicherte Fälle von perniziösen Anaemien = 4,40%, wobei 3 Frauen (3,23%) und 4 Männer (6,06%) betroffen waren (Tab. 13, Abb. 39). Die Diagnose erfolgte viermal mittels Knochenmarkuntersuchung, einmal mittels Knochenmarkuntersuchung und Vitamin B12-Bestimmung im Blut und zweimal mittels Schillingtest. Die Altersverteilung dieser Patienten zeigt Tabelle 16. Bei einer weiteren Patientin wurde angegeben, daß laborchemisch eine perniziöse Anaemie gesichert wurde. Da jedoch nicht berichtet wurde, ob es sich um eine hyperchrom-megaloblastische Blutwertkonstellation oder um eine Vitamin B12-Bestimmung handelt, wird diese Patientin für die statistische Auswertung nicht den perniziösen Anaemien zugerechnet, um Fehler zu vermeiden. Ebenfalls um eine Fehl Auswertung zu vermeiden, wird ein Typ A-Patient, der Megaloblasten im Knochenmark aufwies, nicht mit in die statistische Auswertung aufgenommen, da er gleichzeitig eine akute Leukose zeigte, die ebenfalls zu einem B12-Mangel durch Aufzehrung der Körperreserven durch die vielen neugebildeten Zellen führen kann. Bei einer weiteren Typ A-Patientin lag seit 6 Jahren vor der Typ A-Diagnose eine durch Schillingtest gesicherte PA vor. Zwei

Typ A-Patientinnen mit einer hyperchromen Anaemie zeigten im Schillingtest sowohl ohne als auch mit IF pathologisch niedrige Werte, so daß hier die Ursache des B12-Mangels in einer gestörten Resorption im Ileum zu suchen ist. Eine unter anderem für die PA charakteristische BKS-Erhöhung lag bei zwei Typ A-Patienten mit hyperchromer Anaemie vor. Von den restlichen 13 Typ A-Patienten mit hyperchromer Anaemie lag bei einer Patientin ein normaler Serum-B12-Spiegel vor, so daß hier sicher (noch) keine perniziöse Anaemie vorliegt, und bei je einer Patientin und einem Patienten lag ein Malignom vor, das Ursache der hyperchromen Anaemie sein kann. Ein Typ A-Patient zeigte ferner nur eine vorübergehende hyperchrome Anaemie, so daß auch hier sehr wahrscheinlich keine PA vorgelegen hat.

Aus der Gruppe "K-Typ B" entwickelte eine Patientin (G: 0,62%; w.: 1,10%) während der Verlaufsuntersuchung einen pathologischen Schillingtest (Tab. 13, Abb. 39). 7 Typ B-Patienten (2 Frauen, 5 Männer) wiesen im Verlaufe der Studie eine nur zeitweise vorliegende hyperchrome Anaemie auf. Malignome lagen bei drei der Typ B-Patienten (1 Frau, 2 Männer) mit hyperchromer Anaemie vor.

Megaloblastische Zeichen im Knochenmark traten bei einer Probandin aus der Gruppe "K-int." im Knochenmark auf (G: 0,61%; w.: 1,06%) (Tab. 13, Abb. 39). Eine Patientin wies bei hyperchromer Anaemie einen normalen B12-Spiegel im Serum auf, so daß eine perniziöse Anaemie auszuschließen ist. Bei einem Patien-

ten trat die hyperchrome Anaemie nur zeitweise in Erscheinung. Malignome lagen bei zwei Patienten mit intakter Mucosa in Verbindung mit einer hyperchromen Anaemie vor.

Das häufigere Auftreten gesicherter perniziöser Anaemien in der Gruppe "U-Typ A" gegenüber den Gruppen "K-Typ B" und "K-int." ist statistisch signifikant für die Gesamtgruppen und für die männlichen Patienten:

U-Typ A - K-Typ B G.: $\chi^2=4,73$ bei $f=1, p = 0,05$ sig.

m.: $\chi^2=4,43$ " " , $p = 0,05$ "

U-Typ A - K-int. G.: $\chi^2=4,77$ " " , $p = 0,05$ "

m.: $\chi^2=4,31$ " " , $p = 0,05$ "

Statistisch nicht signifikant ist der Unterschied der PA-Häufigkeiten zwischen den weiblichen Typ A-Patienten und den Kontrollgruppen sowie zwischen den beiden Kontrollgruppen:

U-Typ A - K-Typ B w.: $\chi^2=0,98$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

U-Typ A - K-int. w.: $\chi^2=1,04$ " " , $p \gg 0,05$ "

K-Typ B - K-int. G.: $\chi^2=2 \cdot 10^{-5}$ " " , $p \gg 0,05$ "

w.: $\chi^2=5 \cdot 10^{-4}$ " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2=0$ " " , $p \gg 0,05$ "

Nach Abzug der hyperchromen Anaemien, die sicherlich oder sehr wahrscheinlich keine perniziösen Anaemien darstellen, verbleiben 20 hyperchrome Anaemien beim Typ A (13 Frauen, 7 Männer), 7 hyperchrome Anaemien beim Typ B (4 Frauen, 3 Männer) und 10 hyper-

chrome Anaemien in der Gruppe "K-int." (6 Frauen, 4 Männer), die z.T. gesicherte perniziöse Anaemien sind, z.T. perniziöse Anaemien sein könnten (Tab. 14, Abb. 39). Die Inzidenzunterschiede zwischen der Gruppe "U-Typ A" zu den Gruppen "K-Typ B" und "K-int." sind statistisch signifikant:

U-Typ A - K-Typ B: $\chi^2=7,10$ bei $f=1, p = 0,01$ sig.

U-Typ A - K-int.: $\chi^2=3,96$ " " , $p = 0,05$ "

Ebenso signifikant ist der Inzidenzunterschied zwischen den Typ A- und Typ B-Patientinnen:

$\chi^2=5,04$ bei $f=1, p = 0,025$ sig.

Statistisch noch nicht signifikant ist das häufigere Auftreten dieser hyperchromen Anaemien zwischen den männlichen Typ A- und Typ B-Patienten sowie die geschlechtsspezifischen Inzidenzwerte zwischen den Gruppen "U-Typ A" und "K-int.":

U-Typ A - K-Typ B m.: $\chi^2=2,06$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

U-Typ A - K-int. w.: $\chi^2=2,96$ " " , $p > 0,05$ "

m.: $\chi^2=1,04$ " " , $p \gg 0,05$ "

Kein statistischer Unterschied fand sich zwischen den Gruppen "K-Typ B" und "K-int.":

G.: $\chi^2=0,54$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

w.: $\chi^2=0,36$ " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2=0,18$ " " , $p \gg 0,05$ "

Unter den normochromen Anaemien beim Typ A sind 7 Fälle (3 Frauen, 4 Männer) sicher auf extragastrische Ursachen zurück-

zuführen (Hypermenorrhoe, Zieve-Syndrom, haemorrhagische Cystitis, Tumoranaemie, renale Anaemie, infektiös-toxische Anaemie, Blutverlust bei Operation). Ebenso beruhten 3 hypochrome Anaemien (2 Frauen, ein Mann) auf von Magenerkrankungen unabhängigen Ursachen (Tablettenintoxikation, Tumoranaemie, Knochenmarkhypoplasie). Eine hypochrome Anaemie bei einer Typ A-Patientin trat im Anschluß an eine Magenpolypektomie in Erscheinung, eine normochrome Anaemie bei einem Typ A-Patienten während einer haemorrhagischen Phase seiner Typ A-Gastritis. Die Ursache der restlichen 9 (5 Frauen, 4 Männer) normochromen Anaemien und 7 (3 Frauen, 4 Männer) hypochromen Anaemien blieb unklar.

Beim Typ B waren 8 normochrome (5 Frauen, 3 Männer) und eine hypochrome Anaemie (Mann) auf magenunabhängige Ursachen zurückzuführen (6 x Tumoranaemie, Unfallblutung, blutender Colonpolyp). Eine Magengenese lag mit Sicherheit bei 3 (2 Frauen, 1 Mann) normochromen Anaemien vor und bei einer hypochromen Anaemie bei einer Typ B-Patientin (3 x blutendes Magenulcus, erosive Gastritis) (Tab. 13). Bei einem weiteren Typ B-Patienten mit normochromer Anaemie fand sich eine gastrointestinale Blutung und bei einem Typ B-Patienten mit hypochromer Anaemie eine Eisenresorptionsstörung; beides Befunde, die mit der at.G. in Zusammenhang stehen können. Bei den übrigen 7 (5 Frauen, 2 Männer) normochromen und einer hypochromen (Frau) Anaemie(n) blieb(en) die Ursache(n) wiederum unklar.

In der Gruppe "K-int." sind 5 (3 Frauen, 2 Männer) normochrome Anaemien auf magenunabhängige Erkrankungen zurückzuführen (4 x Tumoraemie, Operationsblutung). Zwei hypochrome Anaemien (eine Frau, ein Mann) wurden durch eine Hiatushernie verursacht. Dabei handelt es sich zwar um eine Magenkrankheit, diese steht aber nicht im Zusammenhang mit einer Gastritis, so daß sie in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt wird. Bei einem Probanden mit normochromer Anaemie lag der Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung vor. Bei einer Frau der Kontrollgruppe "K-int." war die normochrome Anaemie Folge von Erosionen, die sie im Antrum ventriculi bekam. Unbekannt blieb die Ursache bei den restlichen 3 Frauen mit normochromer Anaemie und 3 Frauen mit hypochromer Anaemie.

Die Häufigkeitsunterschiede der normochromen und hypochromen Anaemien, die durch die CG bzw. ihre assoziierten Magenerkrankungen hervorgerufen wurden, sind statistisch nicht signifikant. Etwas größere Abweichungen bestehen nur zwischen den Inzidenzen in der Gruppe "K-Typ B" mit den beiden anderen Gruppen. Im einzelnen errechneten sich folgende Werte:

Normochrome Anaemie:

U-Typ A - K-Typ B G.: $\chi^2=1,00$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

w.: $\chi^2=2,07$ " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2=3 \cdot 10^{-3}$ " " , $p \gg 0,05$ "

U-Typ A - K-int. G.: $X^2=2 \cdot 10^{-4}$ bei $f=1, p \ggg 0,05$ n.s.

w.: $X^2=1,00$ " " , $p \ggg 0,05$ "

m.: $X^2=1,05$ " " , $p \ggg 0,05$ "

K-Typ B - K-int. G.: $X^2=1,03$ " " , $p \ggg 0,05$ "

w.: $X^2=0,37$ " " , $p \ggg 0,05$ "

m.: $X^2=0,98$ " " , $p \ggg 0,05$ "

Hypochrome Anaemie:

U-Typ A - K-Typ B G.: $X^2=0,99$ bei $f=1, p \ggg 0,05$ n.s.

w.: $X^2=1,03$ " " , $p \ggg 0,05$ "

m.: $X^2=0$ " " , $p \ggg 0,05$ "

U-Typ A - K-int. G.: $X^2=0$ " " , $p \ggg 0,05$ "

w.: $X^2=0$ " " , $p \ggg 0,05$ "

m.: $X^2=0$ " " , $p \ggg 0,05$ "

K-Typ B - K-int. G.: $X^2=1,01$ " " , $p \ggg 0,05$ "

w.: $X^2=1,04$ " " , $p \ggg 0,05$ "

m.: $X^2=0$ " " , $p \ggg 0,05$ "

Auch bei Zusammenfassung dieser normo- und hypochromen Anaemien zeigt sich wieder der statistisch jedoch nicht signifikante Inzidenzunterschied zwischen der Gruppe "K-Typ B" und den beiden anderen Gruppen:

U-Typ A - K-Typ B: $X^2=1,77$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

U-Typ A - K-int.: $X^2=3 \cdot 10^{-4}$ " " , $p \ggg 0,05$ "

K-Typ B - K-int.: $X^2=1,85$ " " , $p \gg 0,05$ "

Nach Abzug der normo- und hypochromen Anaemien, die nicht im Zusammenhang mit der Chronischen Gastritis (CG) oder assoziierten Magenerkrankungen stehen, verbleiben beim Typ A 10 normochrome (5 Frauen, 5 Männer) und 7 hypochrome Anaemien (3 Frauen, 4 Männer), beim Typ B 11 normochrome (7 Frauen, 4 Männer) und 3 hypochrome Anaemien (2 Frauen, 1 Mann) sowie in der Gruppe "K-int." 5 normochrome (4 Frauen, 1 Mann) und 3 hypochrome Anaemien (3 Frauen) (Tab. 14, Abb. 39). Statistisch signifikant häufiger traten diese hypochromen Anaemien bei männlichen Typ A-Patienten gegenüber männlichen Probanden mit intakter Mucosa auf:

$$\chi^2=4,31 \text{ bei } f=1, p = 0,05 \text{ sig.}$$

Alle anderen Differenzen sind nicht signifikant. Statistisch gesehen traten normochrome Anaemien in den at.G.-Gruppen etwas häufiger als in der Gruppe "K-int." auf. Zwischen den beiden at.G.-Gruppen bestand hier kein Unterschied. Hypochrome Anaemien traten nicht signifikant häufiger bei der Gruppe "U-Typ A" als bei den beiden anderen Gruppen auf. Zwischen der Gruppe "K-Typ B" und "K-int." bestand hier kein Unterschied. Im einzelnen lauten die Werte:

Normochrome Anaemie:

U-Typ A - K-Typ B G.: $\chi^2=0,03$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

w.: $\chi^2=0,41$ " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2=0,21$ " " , $p \gg 0,05$ "

U-Typ A - K-int.	G.: $X^2=1,88$	bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.
	w.: $X^2=0,11$	" " ,p $\gg \gg 0,05$ "
	m.: $X^2=2,98$	" " ,p $> 0,05$ "
K-Typ B - K-int.	G.: $X^2=2,41$	" " ,p $\gg 0,05$ "
	w.: $X^2=0,98$	" " ,p $\gg \gg 0,05$ "
	m.: $X^2=1,78$	" " ,p $\gg 0,05$ "

Hypochrome Anaemie:

U-Typ A - K-Typ B	G.: $X^2=1,73$	bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.
	w.: $X^2=0,18$	" " ,p $\gg \gg 0,05$ "
	m.: $X^2=2,11$	" " ,p $\gg 0,05$ "
U-Typ A - K-int.	G.: $X^2=1,76$	" " ,p $\gg 0,05$ "
	w.: $X^2=2 \cdot 10^{-4}$	" " ,p $\gg \gg 0,05$ "
K-Typ B - K-int.	G.: $X^2=6 \cdot 10^{-5}$	" " ,p $\gg \gg 0,05$ "
	w.: $X^2=0,17$	" " ,p $\gg \gg 0,05$ "
	m.: $X^2=0,98$	" " ,p $\gg \gg 0,05$ "

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der sicher mit der CG bzw. assoziierten Magenerkrankungen zusammenhängenden Anaemien zeigt zusammengefaßt Tabelle 13 in den Zeilen normochrome (Zahlen in Klammern), hypochrome (Zahlen in Klammern) und perniziöse Anaemie. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der sicher und der evtl. mit der CG bzw. assoziierten Magenerkrankungen zusammenhängenden Anaemien zeigt Tabelle 14.

Tabelle 13 Absolute und relative Anaemiehäufigkeit

	U-Typ A			K-Typ B			K-int.		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
Anaemie									
absolut	56	31	25	43	22	21	30	19	11
relativ(%)	35,22	33,33	37,87	26,54	24,18	29,58	18,41	20,21	15,94
hyperchrom									
absolut	27	16	11	17	7	10	14	7	7
relativ(%)	16,98	17,2	16,67	10,49	7,69	14,09	8,59	7,45	10,15
normochrom ⁺⁺									
absolut	17(1)	8	9(1)	19(3)	12(2)	7(1)	10(1)	7(1)	3
relativ(%)	10,69 (0,63)	8,6	13,64 (1,52)	11,73 (1,85)	13,19 (2,20)	9,86 (1,41)	6,14 (0,61)	7,45 (1,06)	4,35
hypochrom									
absolut	11	6	5	4(1)	2(1)	2	5	4	1
relativ(%)	6,92	6,45	7,58	2,47 (0,62)	2,2 (1,10)	2,82	3,08	4,26	1,45
perniziös									
absolut	7	3	4	1	1	0	1	1	0
relativ(%)	4,40	3,23	6,06	0,62	1,1	0	0,61	1,06	0

⁺ sichere perniziöse Anaemien; in Zeile hyperchrome Anaemie bereits einmal mitgezählt

⁺⁺ in Klammer Anzahl der Anaemien, die sicher eine CG-Genese bzw. eine Genese aus CG-assoziierten Magenkrankungen heraus haben.
Die Summe aus hypo-, normo- und hyperchromen Anaemien ergibt nicht die Gesamtanaemiesumme, da einige Anaemien nicht weiter klassifizierbar waren.

Tabelle 14 Absolute und relative Häufigkeit der sicher
und evtl. durch die CG und assoziierten Magen-
erkrankungen verursachten Anaemien

	U-Typ A			K-Typ B			K-int.		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
Anaemie									
absolut	37	21	16	21	13	8	18	13	5
relativ(%)	23,27	22,58	24,24	12,96	14,29	11,27	11,04	13,83	7,25
hyperchrom									
absolut	20	13	7	7	4	3	10	6	4
relativ(%)	12,58	13,98	10,61	4,32	4,40	4,23	6,14	6,38	5,80
normochrom									
absolut	10	5	5	11	7	4	5	4	1
relativ(%)	6,29	5,38	7,58	6,79	7,69	5,63	3,08	4,26	1,45
hypochrom									
absolut	7	3	4	3	2	1	3	3	0
relativ(%)	4,40	3,23	6,06	1,85	2,20	1,41	1,84	3,19	0

Tabelle 15 Altersverteilung der Anaemien

	U-Typ A			K-Typ B			K-int.		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
< 30J	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31-40J	2	2	-	-	-	-	1	1	-
41-50J	7	4	3	3	1	2	4	2	2
51-60J	8	4	4	9	5	4	1	-	1
61-70J	17	10	7	14	8	6	10	5	5
> 70J	22	11	11	14	7	7	13	10	3

Tabelle 16 Altersverteilung der hyperchromen und perniziösen
Anaemien (gesicherte perniziöse Anaemien in Klammern)

	U-Typ A			K-Typ B			K-int.		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
< 30J	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31-40J	2	2	-	-	-	-	1(1)	1(1)	-
41-50J	4(1)	3	1(1)	2	-	2	2	-	2
51-60J	3(1)	1(1)	2	4(1)	3(1)	1	-	-	-
61-70J	11(4)	5(1)	6(3)	6	2	4	4	1	3
> 70J	7(2)	5(1)	2(1)	5	2	3	7	5	2

Tabelle 17 Altersverteilung der normochromen Anaemien

	U-Typ A			K-Typ B			K-int.		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
< 30J	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 40J	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 50J	2	1	1	1	1	-	2	2	-
- 60J	4	2	2	5	2	3	1	-	1
- 70J	2	1	1	5	4	1	4	2	2
> 70J	9	4	5	8	5	3	3	3	-

Tabelle 18 Altersverteilung der hypochromen Anaemien

	U-Typ A			K-Typ B			K-int.		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
< 30J	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 40J	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 50J	1	-	1	-	-	-	-	-	-
- 60J	1	1	-	-	-	-	-	-	-
- 70J	4	4	-	3	2	1	2	2	-
> 70J	5	1	4	1	-	1	3	2	1

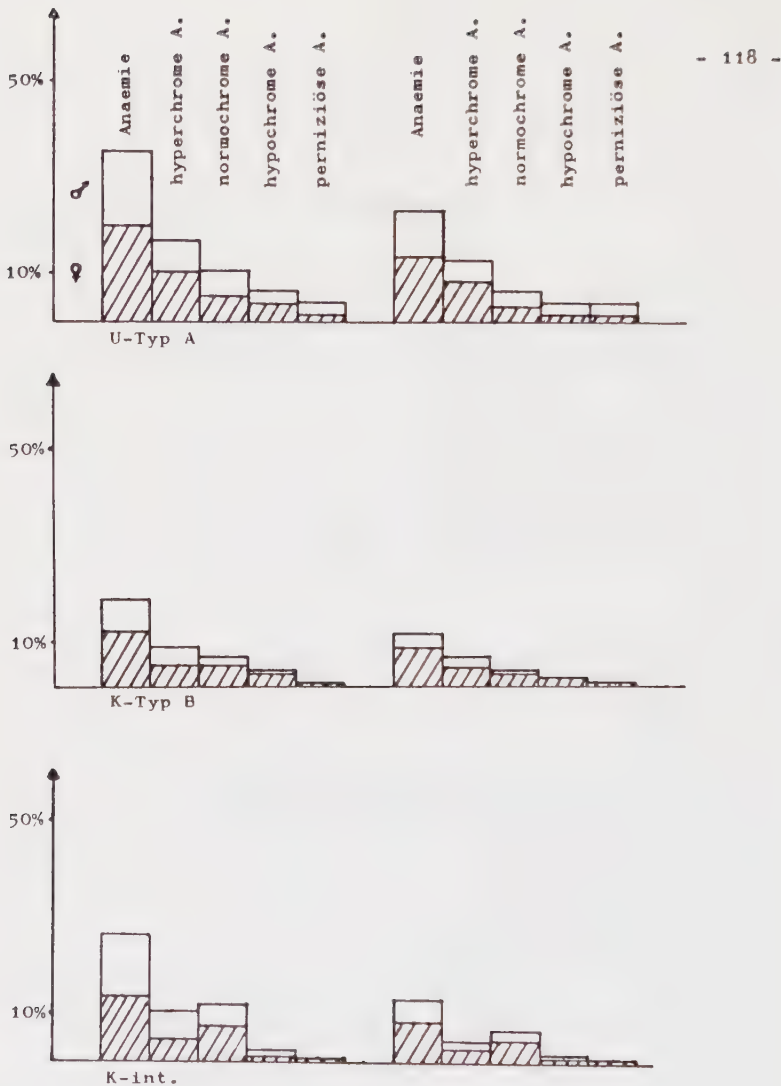


Abb. 39 Anaemiehäufigkeit (jeweils 1. Säulengruppe: alle Anaemien; 2. Säulengruppe: Anaemien, die sicher und Anaemien, die vermutlich auf der at.G. oder einer assoziierten Magenkrankheit beruhen)

3.4. Magencarcinom

Ein Magencarcinom entwickelte sich im Verlaufe der Studiedauer von 0,5 - 5 Jahren bei 5 Personen (Tab. 19). Ohne Ausnahme traten alle Magencarcinome nur in at.G.-Magen auf. Die Magencarcinome traten dabei 1 - 4 Jahre nach initialer Diagnose der at.G. auf, im Mittel $1,6 \pm 1,34$ Jahre. In der Gruppe mit intakter Mucosa wurde im Verlaufe der Fünf-Jahres-Longitudinal-Studie kein einziges Ma.-CA entdeckt.

Die Ma.-CA-Häufigkeit beim Typ A (155 Patienten ausgewertet) beträgt 1,29%, beim Typ B (162 Patienten ausgewertet) 1,88% (Tab. 19). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($\chi^2=0,16$ bei $f=1, p \ggg 0,05$). Die Häufigkeit des Ma.-CA bei der at.G. (U-Typ A+K-Typ B) insgesamt beträgt damit 1,59%.

Auch der Unterschied der Gruppen U-Typ A, K-Typ B und der at.G. gegen die Gruppe mit intakter Mucosa (157 Patienten ausgewertet) ist statistisch nicht signifikant:

U-Typ A - K-int. G.: $\chi^2=2,04$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

w.: $\chi^2=1,02$ " " , $p \ggg 0,05$ "

m.: $\chi^2=1,02$ " " , $p \ggg 0,05$ "

K-Typ B - K-int. G.: $\chi^2=2,94$ " " , $p > 0,05$ "

w.: $\chi^2=1,02$ " " , $p \ggg 0,05$ "

m.: $\chi^2=1,86$ " " , $p \gg 0,05$ "

at.G. - K-int. G.: $X^2=2,50$ bei $f=1,p \gg 0,05$ n.s.
 w.: $X^2=1,02$ " " , $p \gg 0,05$ "
 m.: $X^2=1,47$ " " , $p \gg 0,05$ "

Die geschlechtsspezifischen Häufigkeiten des Magencarcinoms betragen beim Typ A 1,12% (w.) und 1,52% (m.), beim Typ B 1,12% (w.) und 2,74% (m.) sowie bei der at.G. 1,12% (w.) und 2,16% (m.). Das Geschlechtsverhältnis zeigt somit ein Überwiegen des Mannes sowohl beim Typ A (1:1,36) als auch beim Typ B (1:2,45) und ebenso bei der Gesamt-at.G. (1:1,93). Die Geschlechtsunterschiede sind jedoch nicht signifikant:

U-Typ A: $X^2=0,05$ bei $f=1,p \gg 0,05$ n.s.
 K-Typ B: $X^2=0,58$ " " , $p \gg 0,05$ "
 at.G.: $X^2=0,54$ " " , $p \gg 0,05$ "

Ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied findet sich zwischen den weiblichen sowie männlichen U-Typ A- und K-Typ B-Patienten:

U-Typ A - K-Typ B w.: $X^2=6,5 \cdot 10^{-5}$ bei $f=1,p \gg 0,05$ n.s.
 m.: $X^2=0,26$ " " , $p \gg 0,05$ "

Über Lokalisation und Typ der im Verlaufe des Beobachtungszeitraumes aufgetretenen Magencarcinome ist leider keine Aussage möglich.

Tabelle 19 Altersverteilung der an Magencarcinom erkrankten Patienten und Häufigkeit in den drei Gruppen

	U-Typ A		K-Typ B		K-int.	
	w.	m.	w.	m.	w.	m.
< 30J	-	-	-	-	-	-
30-40J	-	-	-	-	-	-
41-50J	-	-	-	-	-	-
51-60J	-	-	-	-	-	-
61-70J	1	-	1	1	-	-
>70J	-	1	-	1	-	-
Gesamt	1(1,12%)	1(1,52%)	1(1,12%)	2(2,74%)	-	-
	2(1,29%)		3(1,88%)			

3.5. Gastrin-, Pepsinogenspiegel und Salzsäuresekretion

Entsprechende Untersuchungen wurden bei 5 Typ A-Patienten, bei 7 Typ B-Patienten und bei 3 Probanden mit intakter Mucosa durchgeführt.

Gastrinuntersuchungen bei zwei Patientinnen, die an einer Typ A-Gastritis litten, ergaben erhöhte Werte. Die Meßwerte lagen bei 209 pg/ml (w., 30-40J, at.G.-Diagnose 1983, Untersuchungsdatum 1983) und 1271 pg/ml (w., 61-70J, 1979, 1979). Der Normalwert reichte bei der zweitgenannten Patientin noch bis 300 pg/ml, bei der erstgenannten Patientin fing der pathologische Bereich bereits

bei 200 pg/ml an. In den beiden Kontrollgruppen sind keine Gastrinuntersuchungen durchgeführt worden.

Bei keinem Patienten erfolgte vor oder während der Studie eine Untersuchung des Serumpepsinogenspiegels.

Bestimmungen der Säuresekretion erfolgten öfter. Bei einem an Gastritis vom Typ A erkrankten Mann (m., 41-50J, 1980, 1980) fand sich eine Subacidität, bei einem zweiten (m., 51-60J, 1982, 1982) eine Achlorhydrie. Genaue Meßwerte liegen nicht vor. Ferner berichtete in der Anamnese eine Typ A-Patientin (w., 61-70J, 1981, ?), daß bei ihr eine Hypochlorhydrie vorliege.

Das Vorliegen einer Anacidität wird auch für zwei Typ B-Patienten angegeben (w., >70J, 1980, 1971; w., 61-70J, 1982, ?). Eine weitere Typ B-Patientin erklärte wiederum in der Anamnese, daß sie seit 20 Jahren keine Magensäure mehr habe (w., 61-70J, 1982). Eine Hypochlorhydrie ergab die Säuresekreptionsanalyse bei drei Patientinnen. Die ermittelten BAO- und PAO-Werte lagen bei:

1. w., 51-60J, 1979, 1979: BAO=1,44 mval/h, PAO=3,05 mval/h.
2. w., 61-70J, 1980, 1980: BAO=0,10 mval/h, PAO=0,72 mval/h.
3. w., 61-70J, 1983, 1983: BAO=0 mval/h, PAO=8,3 mval/h.

Röntgenologisch wurde bei einer Typ B-Patientin (w., 61-70J, 1982, ?) die Diagnose einer mäßigen Hypersekretion gestellt.

Eine Hypersekretion wurde röntgenologisch auch bei zwei Patienten der Kontrollgruppe mit intakter Magenschleimhaut diagnosti-

ziert (m., 30-40J, 1980, ?; m., 61-70J, 1983, 1983). Eine K-int.-Patientin (w., 61-70J, 1980, 1980) zeigte in der Säuresekreptionsanalyse eine starke Hypochlorhydrie, der BAO-Wert betrug 0,43 mval/h, der PAO-Wert 1,93 mval/h. Das Sekretvolumen war jedoch normal.

3.6. Ulcus

Ein Ulcus ventriculi (U.v.) trat beim Typ A in einem Fall während der Studiendauer von 0,5 - 5 Jahren auf. Es handelte sich dabei um einen Mann der Altersstufe ">70J", der 2 Jahre nach der at.G.-Diagnose ein Ulcus ventriculi entwickelte. Ein Jahr vor der Diagnose des Typs A hatte der Patient ein Ulcus duodeni (U.d.). Zum Zeitpunkt der Diagnose sollen ferner bei 3 Patientinnen und 4 Patienten ein Ulcus ventriculi vorgelegen haben (Gastroskopiebericht), das bioptisch-histologisch jedoch nicht befundet ist. Bei einem weiteren Patienten wird das Vorliegen eines nicht näher differenzierten Ulcus zum Diagnosezeitpunkt der at.G. angegeben. Das Vorliegen eines Ulcus duodeni ein bis zwei Jahre vor der Typ A-Diagnose wird bei 4 Patienten (einschließlich des oben erwähnten Patienten), 2 Frauen und 2 Männern, angegeben. Vom Vorliegen eines U.v. vor dem Diagnosezeitpunkt wird bei zwei Frauen berichtet, wobei nur in einem Fall der Zeitpunkt des Geschwürsleidens genannt ist. Diese Frau hatte 1982 ein Ulcus duodeni sowie ein Ulcus ventriculi und 1983 ein Ulcus ventriculi. Bei

einer weiteren Patientin wird nur berichtet, daß sie einmal an einem Ulcus ventriculi erkrankt war, nicht jedoch der Zeitpunkt der Erkrankung. Bei den beiden Typ A-Patienten, die sowohl Ulcera duodeni wie Ulcera ventriculi aufwiesen, trat das U.d. nie später als das U.v. in Erscheinung (einmal früher, einmal gleichzeitig). Auch bei den beiden anderen Patienten mit U.d. fand sich dieses ein bis zwei Jahre vor der at.G.-Diagnose.

Insgesamt fand sich somit eine Ulcusanamnese bei 12 der 160 zur Auswertung gelangten Typ A-Patienten, dies entspricht einer Ulcusmorbidity von 7,50% beim Typ A (Tab. 20). Für das U.v. beträgt die Häufigkeit 5,63% (9 Patienten), für das U.d. 2,5% (4 Patienten) (Tab. 20). Nach Geschlechtern aufgetrennt (ausgewertet 93 Frauen, 67 Männer) betragen die Häufigkeiten von Ulcuspatienten:

w.: Ulcus 6=6,45%; U.v. 5=5,37%; U.d. 2=2,15%

m.: Ulcus 6=8,96%; U.v. 4=5,97%; U.d. 2=2,99% (Tab. 20).

Das häufigere Auftreten von Ulcera ventriculi als von Ulcera duodeni beim Typ A ist statistisch noch nicht signifikant ($\chi^2=2,01$ bei $f=1, p \gg 0,05$). Kein statistischer Unterschied besteht im nach Geschlechtern getrennten Auftreten der Ulcera (G.: $\chi^2=0,35$ bei $f=1, p \gg 0,05$; U.v.: $\chi^2=0,73$ bei $f=1, p \gg 0,05$; U.d.: $\chi^2=0,11$ bei $f=1, p \gg 0,05$). Berücksichtigt man nur die Ulcera, die ab einschließlich Diagnosezeitpunkt der at.G. im Corpus ventriculi vorgelegen haben, so ist der Häufigkeitsunterschied zwischen U.v. und U.d.

statistisch signifikant für die Gesamtgruppe "U-Typ A" und die männlichen Patienten:

G.: $X^2=8,21$ bei $f=1, p = 0,005$ sig.

m.: $X^2=5,19$ " " , $p = 0,025$ "

Noch nicht signifikant ist der Unterschied bei den weiblichen Typ A-Patienten:

w.: $X^2=3,05$ bei $f=1, p > 0,05$ n.s.

Die Geschlechtsunterschiede in der U.v.- bzw. U.d.-Inzidenz sind statistisch nicht signifikant (U.v.: $X^2=1,47$ bei $f=1, p \gg 0,05$; U.d.: $X^2=0$ bei $f=1, p \gg \gg 0,05$).

Die Häufigkeit der erst ab dem Zeitpunkt der Typ A-Diagnose vorliegenden Ulcera beträgt (Tab. 21):

G.: Ulcus 9=5,63%; U.v.: 8=5,00%; U.d.: 0=0%

w.: Ulcus 3=3,23%; U.v.: 3=3,23%; U.d.: 0=0%

m.: Ulcus 6=8,96%; U.v.: 5=7,46%; U.d.: 0=0%

(ein Ulcus bei einem männlichen Typ A-Patienten konnte nicht differenziert werden).

Die Altersverteilung der Ulcera ventriculi et duodeni beim Typ A zeigt Tabelle 22. Ein Typ A-Patient (m., 61-70J) kann dabei nicht eingetragen werden, da die Lokalisation seines Geschwüres nicht bekannt ist.

In der Gruppe K-Typ B lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 18 Patienten (7 Frauen - 11 Männer) bereits ein bioptisch-histologisch gesichertes Ulcus vor. Es handelte sich um 16 (6 - 10) Ulcera ven-

tricoli und um 2 (1 - 1) *Ulcera duodeni*. Zusätzlich fanden sich in den durchgearbeiteten Krankenblättern und ausgewerteten Fragebogen Angaben über weitere 22 (12 - 9) *Ulcera*, im einzelnen 14 (8 - 6) *Ulcera ventriculi* und 7 (4 - 3) *Ulcera duodeni*, die zum Zeitpunkt der Typ B-Diagnose im Magen zu sehen waren. Bei einem Typ B-Patienten mit einem *Ulcus* (m., 61-70J, 1982) lag keine Lokalisationsangabe vor. Im Verlaufe der Studie traten 9 (2 - 7) *Ulcera* neu auf bzw. zeigten ein Rezidiv, davon 4 (0 - 4) *Ulcera ventriculi* sowie 5 (2 - 3) *Ulcera duodeni*. Bereits vor der at.G.-Diagnose waren 22 (8 - 14) Patienten der Gruppe "K-Typ B" an einem *Ulcus* erkrankt, wobei es sich um 15 *Ulcera ventriculi* (5 - 10) und um 7 *Ulcera duodeni* (3 - 4) handelte. Bei weiteren drei Patienten mit *Ulcus ventriculi* (w., 51-60J, 1979; m., 51-60J, 1981; m., 51-60J, 1981) fand sich keine Angabe über das Diagnose-datum des *Ulcus*. Von den 7 Patienten, die im Verlaufe ihres Lebens an einem U.v. und an einem U.d. erkrankt sind, hatten 4 Patienten die beiden *Ulcera* gleichzeitig (davon gesichert bei einer Patientin ein präpylorisches *Ulcus ventriculi*) und 3 Patienten das U.d. früher als das U.v.

Insgesamt fand sich ein *Ulcus* bei 68 K-Typ B-Patienten, was bei 165 zur Auswertung gelangter Fragebogen einer Morbiditätsrate von 41,21% entspricht. Aufgeschlüsselt nach *Ulcera ventriculi et duodeni* betragen die Häufigkeiten 52=31,52% (U.v.) bzw. 22=13,33% (U.d.) (Tab. 20). Die Einzelhäufigkeiten übertreffen wiederum die

Gesamthäufigkeit, da bei mehreren Patienten sowohl ein U.v. als auch ein U.d. vorgelegen hat. Die geschlechtsspezifischen Häufigkeiten von Ulcuspatienten betragen:

w.: Ulcus 28=30,44%; U.v. 20=21,74%; U.d. 10=10,87%

m.: Ulcus 40=54,8 %; U.v. 32=43,84%; U.d. 11=15,07% (Tab. 20).

Die Altersverteilung zeigt wiederum Tabelle 22.

Das Ulcus ventriculi trat beim Typ B signifikant öfter als das Ulcus duodeni auf ($X^2=14,22$ bei $f=1, p = 0,001$). Signifikant häufiger lag ein Ulcus ($X^2=11,41$ bei $f=1, p = 0,001$) bei männlichen Typ B-Patienten vor. Diese Geschlechtsdifferenz beruht dabei auf der signifikant unterschiedlichen Häufigkeit von Ulcera ventriculi bei Mann und Frau ($X^2=9,21$ bei $f=1, p = 0,005$), während das U.d. keinen Geschlechtsunterschied zeigt ($X^2=0,65$ bei $f=1, p \gg 0,05$). Berücksichtigt man nun auch beim Typ B nur die Ulcera, die zum bzw. ab dem Zeitpunkt der at.G.-Diagnose aufgetreten sind, so ergeben sich nachstehende Ergebnisse. Auch jetzt trat das Ulcus ventriculi noch signifikant öfter als das Ulcus duodeni beim Typ B auf:

$X^2=9,75$ bei $f=1, p = 0,005$ sig.

Der Unterschied der U.v.-Morbidität zwischen männlichen und weiblichen Typ B-Patienten ist nur noch fast signifikant:

$X^2=3,69$ bei $f=1, p > 0,05$ n.s. (Signifikanzgrenzwert: 3,84).

Kein Geschlechtsunterschied ergab sich wiederum bei den U.d.-Häufigkeiten:

$\chi^2=0,21$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

Im einzelnen lauten die Häufigkeiten der Ulcuspatienten ab
Diagnosedatum damit (Tab. 21):

G.: Ulcus 49=29,70%; U.v. 34=20,61%; U.d. 14=8,49%

w.: Ulcus 21=22,83%; U.v. 14=15,28%; U.d. 7=7,61%

m.: Ulcus 28=28,36%; U.v. 20=27,40%; U.d. 7=9,59%.

(Ein männlicher Ulcuspatient konnte nicht differenziert werden).

In der Gruppe "K-int." ermittelte sich beim Auswerten
der Fragebogen eine Ulcusborditt von 8,59% (14 von 163 nach-
untersuchten Probanden). Ein U.v. lag dabei bei 7=4,3%, ein U.d.
bei 6=3,68% der Probanden vor (Tab. 20). Ein Ulcus bei einem Pa-
tienten (m., 70J, 1982), das vor vielen Jahren vorgelegen hat,
war nicht näher differenziert. Zumindestens eines der Ulcera ven-
tricoli lag prpylorisch (pU.v.). Ein U.v. war durch Arzneimittel
hervorgerufen (m., 41-50J, 1982, 1981). Die geschlechtsspezifis-
chen Häufigkeiten lauten:

w.: Ulcus 9= 9,58%; U.v. 5= 5,32%; U.d. 4=4,26%

m.: Ulcus 5= 7,25%; U.v. 2= 2,9 %; U.d. 2=2,9 % (Tab. 20).

6 Ulcera (2 U.v., 4 U.d.) lagen zum Zeitpunkt der Gastroskopie
vor, 5 Ulcera (1 Ulcus unbekannter Lokalisation, 2 U.v., 1 pU.v.,
1 U.d.) vor der Untersuchung und 2 Ulcera (1 U.v., 1 U.d.) traten
im Verlaufe der Studie auf. Bei einem weiteren Ulcus war der Dia-
gnosezeitpunkt nicht genannt. Die Altersverteilung ist wiederum aus
der Tabelle 22 ersichtlich. Statistisch sind weder ein Häufig-

keitsunterschied zwischen U.v. und U.d. ($\chi^2=0,08$ bei $f=1, p \gg 0,05$) noch Geschlechtsdifferenzen bei den einzelnen Ulcustypen zu ermitteln (Ulcus: $\chi^2=0,28$ bei $f=1, p \gg 0,05$; U.v.: $\chi^2=0,57$ bei $f=1, p \gg 0,05$; U.d.: $\chi^2=0,21$ bei $f=1, p \gg 0,05$).

Die Häufigkeit von Ulcuspatienten in der Gruppe "K-int." mit bzw. nach Gastroskopie beträgt (Tab. 21):

G.: Ulcus 8=4,91%; U.v. 3=1,84%; U.d. 5=3,07%

w.: Ulcus 6=6,38%; U.v. 3=3,19%; U.d. 3=3,19%

m.: Ulcus 2=2,90%; U.v. 0=0 %; U.d. 2=2,90%.

Wiederum ist das häufigere Auftreten von Ulcera duodeni in der K-int.Gruppe nicht statistisch signifikant:

G.: $\chi^2=0,51$ bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

w.: $\chi^2=0$ " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2=3,07$ " " , $p > 0,05$ "

Geschlechtsunterschiede im Auftreten der beiden Ulcustypen finden sich nicht (U.v.: $\chi^2=2,24$ bei $f=1, p \gg 0,05$; U.d.: $\chi^2=0,01$ bei $f=1, p \gg 0,05$).

Der Unterschied zwischen der Gruppe "K-Typ B" zur Gruppe "U-Typ A" ist signifikant für die Gesamtulcus-, für die U.v.- und die U.d.-Morbidity. Dies trifft ferner sowohl für die Gesamtgruppen als auch für die weiblichen und männlichen Patienten der Gruppen zu. Die Werte lauten im einzelnen (in Klammern χ^2 -Werte, die sich errechnen, falls nur die Ulcera berücksichtigt werden, die ab ein-

schließlich der Diagnoseuntersuchung aufgetreten sind):

G.:	Ulcus:	$X^2=50,81(32,11)$	bei $f=1, p = 0,001$	sig.
	U.v.:	$X^2=33,3 (17,85)$	" " , $p = 0,001$	"
	U.d.:	$X^2=11,97(14,19)$	" " , $p = 0,001$	"
w.:	Ulcus:	$X^2=18,18(15,74)$	" " , $p = 0,001$	"
	U.v.:	$X^2=10,6 (7,70)$	" " , $p = 0,005 (0,025)$	"
	U.d.:	$X^2= 5,8 (7,35)$	" " , $p = 0,025 (0,01)$	"
m.:	Ulcus:	$X^2=34,91(16,42)$	" " , $p = 0,001$	"
	U.v.:	$X^2=23,44(9,08)$	" " , $p = 0,001 (0,05)$	"
	U.d.:	$X^2= 6,06(6,76)$	" " , $p = 0,025 (0,01)$	"

Der Unterschied zwischen der Gruppe "U-Typ A" zur Gruppe "K-int." ist nicht signifikant. Die X^2 -Werte errechneten sich mit (X^2 -Werte für die ab einschließlich Diagnosedatum aufgetretenen Ulcera in Klammern; mit Ausnahme U.d.-Gesamt und U.v.-männlich Unterschiede auch bei Weglassen der vor der Typ A-Diagnose aufgetretenen Ulcera nicht signifikant):

G.:	Ulcus:	$X^2=3 \cdot 10^{-3} (0,08)$	bei $f=1, p \ggg 0,05$	n.s.
	U.v.:	$X^2=0,3 (2,45)$	" " , $p \ggg 0,05 (\gg 0,05)$	"
	U.d.:	$X^2=0,38$	" " , $p \ggg 0,05$	"
w.:	Ulcus:	$X^2=0,25 (1,02)$	" " , $p \ggg 0,05$	"
	U.v.:	$X^2=3 \cdot 10^{-4} (2 \cdot 10^{-4})$	" " , $p \ggg 0,05$	"
	U.d.:	$X^2=0,67 (3,02)$	" " , $p \ggg 0,05 (> 0,05)$	"
m.:	Ulcus:	$X^2=0,5 (2,25)$	" " , $p \ggg 0,05 (\gg 0,05)$	"
	U.v.:	$X^2=3 \cdot 10^{-4}$	" " , $p \ggg 0,05$	"
	U.d.:	$X^2=0,67 (1,97)$	" " , $p \ggg 0,05 (\gg 0,05)$	"

Das häufigere Auftreten von *Ulcera ventriculi* bei männlichen Typ A-Patienten im Vergleich zu den Männern der Gruppe "K-int." sowie das häufigere Auftreten von *Ulcera duodeni* bei Menschen mit intakter Mucosa als beim Typ A ist für die ab einschließ-lich Diagnosedatum aufgetretenen *Ulcera* statistisch signifikant:
 U.v. m.: $X^2=5,35$ bei $f=1, p = 0,025$ sig.
 U.d. G.: $X^2=4,99$ " " , $p = 0,05$ "

Bis auf eine Ausnahme (U.d., w.) ist der Unterschied zwischen den Gruppen "K-Typ B" und "K-int." dagegen wiederum signifikant. Bei Berücksichtigung nur der ab Diagnosedatum aufgetretenen *Ulcera* (Werte in Klammern) ist auch der Unterschied der Männer der beiden Gruppen bezüglich der U.d.-Häufigkeit nicht mehr signifikant. Im einzelnen liegen die Werte bei:

G.:	Ulcus:	$X^2=52,07(35,09)$	bei $f=1, p = 0,001$	sig.
	U.v.:	$X^2=38,63(28,85)$	" " , $p = 0,001$	"
	U.d.:	$X^2= 8,88(4,41)$	" " , $p = 0,005(0,05)$	"
w.:	Ulcus:	$X^2=14,89(10,13)$	" " , $p = 0,001(0,005)$	"
	U.v.:	$X^2=10,78(8,10)$	" " , $p = 0,005$	"
	U.d.:	$X^2= 2,92(1,78)$	" " , $p > 0,05(\gg 0,05)$	n.s.
m.:	Ulcus:	$X^2=41,57(26,76)$	" " , $p = 0,001$	sig.
	U.v.:	$X^2=29,65(22,00)$	" " , $p = 0,001$	"
	U.d.:	$X^2= 6,36$	" " , $p = 0,025$	"
	U.d.+:	$X^2= 2,68$	" " , $p \gg 0,05$	n.s.

(+Ulcushäufigkeit ab einschließlich Diagnosedatum)

Von allen Ulcera, die ab einschließlich dem Diagnosedatum auftraten, entfielen auf:

den Typ A 13,64%, Frauen 4,55%, Männer 9,09%

den Typ B 74,24%, Frauen 31,82%, Männer 42,42%;

die Kontrollgruppe mit intakter Mucosa

12,12%, Frauen 9,09%, Männer 3,03% (Abb. 40).

Aufgeschlüsselt nach Ulcustyp traten Ulcera ventriculi

beim Typ A 17,78%, Frauen 6,67%, Männer 11,11% auf,

beim Typ B 75,56%, Frauen 31,11%, Männer 44,44% auf;

bei der Kontrollgruppe mit intakter Mucosa

6,67%, Frauen 6,67%, Männer 0 % auf (Abb. 40).

Der Anteil der Ulcera duodeni beträgt für:

den Typ A 0 %, Frauen 0 %, Männer 0 %,

den Typ B 73,68%, Frauen 36,84%, Männer 36,84%;

für die Kontrollgruppe mit intakter Mucosa

26,32%, Frauen 15,79%, Männer 10,53% (Abb. 40).

(Die Ulcusgesamthäufigkeit der Männer der drei Gruppen ist größer als die Summe U.v.+U.d., da in jeder Gruppe je ein Ulcus bei einem männlichen Patienten nicht differenziert war).

Tabelle 20 Absolute und relative Häufigkeit (%) von Ulcus-
patienten in den einzelnen Gruppen

	U-Typ A			K-Typ B			K-int.		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
Ulcus									
abs.	12	6	6	68	28	40	14	9	5
rel.	7,50	6,45	8,96	41,21	30,44	54,80	8,59	9,58	7,25
U.v.									
abs.	9	5	4	52	20	32	7	5	2
rel.	5,63	5,37	5,97	31,52	21,74	43,84	4,30	5,32	2,90
U.d.									
abs.	4	2	2	22	10	11	6	4	2
rel.	2,50	2,15	2,99	13,33	10,87	15,07	3,68	4,26	2,90

U.v.- und U.d.-Häufigkeit zusammen ergeben nicht die Ulcus-Gesamthäufigkeit, da einerseits bei mehreren Patienten sowohl ein U.v. als auch ein U.d. vorlag, andererseits bei einigen Patienten die Ulcuslokalisation nicht angegeben war.

Tabelle 21 Absolute und relative Ulcushäufigkeit (%) ab
Diagnosezeitpunkt in den verschiedenen Gruppen

	U-Typ A			K-Typ B			K-int.		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
Ulcus									
abs.	9	3	6	49	21	28	8	6	2
rel.	5,63	3,23	8,96	29,70	22,83	28,36	4,91	6,38	2,90
U.v.									
abs.	8	3	5	34	14	20	3	3	0
rel.	5	3,23	7,46	20,61	15,28	27,40	1,84	3,19	0
U.d.									
abs.	0	0	0	14	7	7	5	3	2
rel.	0	0	0	8,49	7,61	9,59	3,07	3,19	2,90

Jeweils ein Ulcus bei einem Typ A- sowie einem Typ B-Patienten
war nicht differenzierbar.

Tabelle 22 Altersverteilung der Ulcuspatienten

	U-Typ A		K-Typ B		K-int.	
	w.	m.	w.	m.	w.	m.
< 30J	-	-	-	-	-	-
30-40J	1	-	-	3(2)	-	1
41-50J	1	1	1	4	-	1
51-60J	-	-	3	2(1)	2	1
61-70J	-	2	3(2)	8(2)	2	-
> 70J	-	1	3	9	2(1)	1
	U.d.	U.v.	U.d.	U.v.	U.d.	U.v.

In Klammern Zahl der während der Verlaufsstudie neu aufgetretenen

Ulcera.

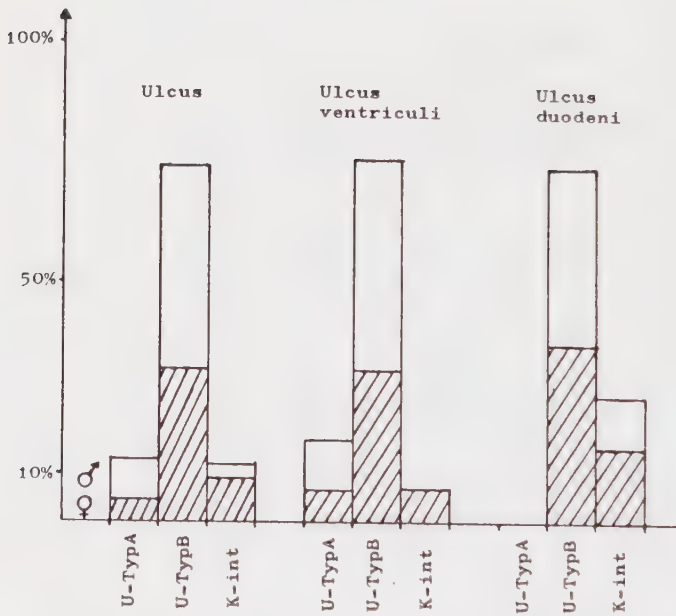


Abb. 40 Verteilung aller Ulcera sowie der Ulcera ventriculi et duodeni auf die drei untersuchten Gruppen

3.7. Weitere Erkrankungen

Die einzelnen Erkrankungen der Patienten der Studie wurden unter 19 Oberbegriffen zusammengefaßt. Die absoluten und relativen Häufigkeiten dieser Krankheitsgruppen zeigt die Tabelle 23. Die Summe der relativen Häufigkeiten ist größer als 100%, weil nahezu alle Patienten an mehr als an einer Krankheit litten und einige Krankheiten unter mehr als einem Überbegriff zu subsumieren waren.

In allen drei Gruppen traten am häufigsten Erkrankungen des Herzkreislaufsystems auf. Häufig waren auch Endokrinopathien (vor allem Schilddrüsenerkrankungen und Diabetes mellitus), Magen-Darmerkrankungen, orthopädische Krankheiten, und insbesondere beim Typ B, urologische Krankheiten.

Die Morbidität an Leber-, Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen zeigt Tabelle 24. Leber- und Gallenwegserkrankungen lagen beim Typ A am häufigsten vor und auch die Typ B-Patienten wiesen diese Erkrankungen öfter als die Probanden mit intakter Mucosa auf. Pankreaskrankheiten kamen in allen drei Gruppen praktisch gleich häufig vor. Statistisch signifikant ist nur der Unterschied der Lebererkrankungen zwischen männlichen Typ A- und K-int.-Patienten:

$$\chi^2=9,31 \quad \text{bei } f=1, p = 0,005 \text{ sig.}$$

Alle anderen Häufigkeitsdifferenzen sind nicht signifikant:

Leberkrankheiten:

U-Typ A - K-Typ B G.: $X^2=0,04$ bei $f=1,p \ggg 0,05$ n.s.

w.: $X^2=0,08$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=2,20$ " " ,p $\gg 0,05$ "

U-Typ A - K-int. G.: $X^2=3,62$ " " ,p $> 0,05$ "

w.: $X^2=0,22$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

K-Typ B - K-int. G.: $X^2=1,04$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

w.: $X^2=0,04$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=2,84$ " " ,p $> 0,05$ "

(Leberzirrhose: U-Typ A - K-int.: $X^2=2,05$ bei $f=1,p \gg 0,05$;

K-Typ B - K-int.: $X^2=1,99$ bei $f=1,p \gg 0,05$).

Gallenwegskrankheiten:

U-Typ A - K-Typ B G.: $X^2=1,66$ bei $f=1,p \gg 0,05$ n.s.

w.: $X^2=1,64$ " " ,p $\gg 0,05$ "

m.: $X^2=0,21$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

U-Typ A - K-int. G.: $X^2=1,94$ " " ,p $\gg 0,05$ "

w.: $X^2=0,58$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=1,71$ " " ,p $\gg 0,05$ "

K-Typ B - K-int. G.: $X^2=0,01$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

w.: $X^2=0,28$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=0,78$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

Pankreaskrankheiten:

U-Typ A - K-Typ B G.: $X^2=0,20$ bei $f=1,p \ggg 0,05$ n.s.

w.: $X^2=5 \cdot 10^{-5}$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=0,31$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

U-Typ A - K-int.	G.: $X^2=0,10$	bei $f=1,p \ggg 0,05$	n.s.
	w.: $X^2=1,00$	" "	,p $\ggg 0,05$ "
	m.: $X^2=0,24$	" "	,p $\ggg 0,05$ "
K-Typ B - K-int.	G.: $X^2=0,54$	" "	,p $\ggg 0,05$ "
	w.: $X^2=0,98$	" "	,p $\ggg 0,05$ "
	m.: $X^2=3 \cdot 10^{-3}$	" "	,p $\ggg 0,05$ "

Auch die Differenzierung der Gallenwegskrankheiten in Entzündung und Steinleiden ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen:

Entzündung:

U-Typ A - K-Typ B	G.: $X^2=0,12$	bei $f=1,p \ggg 0,05$	n.s.
	w.: $X^2=0,67$	" "	,p $\ggg 0,05$ "
	m.: $X^2=0,07$	" "	,p $\ggg 0,05$ "
U-Typ A - K-int.	G.: $X^2=1,73$	" "	,p $\gg 0,05$ "
	w.: $X^2=0,71$	" "	,p $\ggg 0,05$ "
	m.: $X^2=1,09$	" "	,p $\ggg 0,05$ "
K-Typ B - K-int.	G.: $X^2=0,99$	" "	,p $\ggg 0,05$ "
	w.: $X^2=5 \cdot 10^{-4}$	" "	,p $\ggg 0,05$ "
	m.: $X^2=1,7$	" "	,p $\gg 0,05$ "

Steinleiden:

U-Typ A - K-Typ B	G.: $X^2=0,57$	bei $f=1,p \ggg 0,05$	n.s.
	w.: $X^2=0,16$	" "	,p $\ggg 0,05$ "
	m.: $X^2=0,20$	" "	,p $\ggg 0,05$ "

U-Typ A - K-int. G.: $X^2=0,81$ bei $f=1, p \ggg 0,05$ n.s.

w.: $X^2=9 \cdot 10^{-4}$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=2,29$ " " ,p $\gg 0,05$ "

K-Typ B - K-int. G.: $X^2=0,09$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

w.: $X^2=0,13$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=1,22$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

Schilddrüsenkrankheiten traten mit zunehmender Häufigkeit von der Gruppe "U-Typ A" über die Gruppe "K-Typ B" zur Gruppe "K-int." hin auf (Tab. 24). Die Morbiditätsdifferenz zwischen den weiblichen Typ A-Patienten und den Probandinnen mit intakter Mucosa ist statistisch signifikant:

$X^2=5,03$ bei $f=1, p = 0,025$ sig.

Alle anderen Unterschiede sind nicht signifikant:

U-Typ A - K-Typ B G.: $X^2=0,25$ bei $f=1, p \ggg 0,05$ n.s.

w.: $X^2=2,96$ " " ,p $> 0,05$ "

m.: $X^2=2,12$ " " ,p $\gg 0,05$ "

U-Typ A - K-int. G.: $X^2=1,13$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=1,86$ " " ,p $\gg 0,05$ "

U-Typ B - K-int. G.: $X^2=0,33$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

w.: $X^2=0,30$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=5 \cdot 10^{-3}$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

Nach Abzug der autonomen Adenome und der Strumata fand sich kein signifikanter Unterschied der Morbiditätsraten mehr:

U-Typ A - K-Typ B G.: $X^2=0,62$ bei $f=1, p \ggg 0,05$ n.s.

w.: $X^2=0,71$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=0$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

U-Typ A - K-int. G.: $X^2=5 \cdot 10^{-4}$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

w.: $X^2=1 \cdot 10^{-4}$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=0$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

K-Typ B - K-int. G.: $X^2=0,66$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

w.: $X^2=0,73$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=0$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

Diabetes mellitus-Erkrankungen (Tab. 24) fanden sich bei männlichen Typ A-Patienten signifikant häufiger als bei Typ B-Patienten:

$X^2=4,59$ bei $f=1, p = 0,05$ sig.

Alle anderen Morbiditätsunterschiede sind nicht signifikant:

U-Typ A - K-Typ B G.: $X^2=1,11$ bei $f=1, p \ggg 0,05$ n.s.

w.: $X^2=0,20$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

U-Typ A - K-int. G.: $X^2=2,85$ " " ,p $> 0,05$ "

w.: $X^2=0,48$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=3,01$ " " ,p $> 0,05$ "

K-Typ B - K-int. G.: $X^2=0,42$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

w.: $X^2=1,28$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

m.: $X^2=0,16$ " " ,p $\ggg 0,05$ "

Bei allen Fällen handelte es sich um die Form des Altersdiabetes.

Auch die Differenzen der Summe der Morbiditätsraten von Hyperthyreose, Morbus Basedow, Morbus Addison und Sjögren-Syndrom sind statistisch nicht signifikant (in Klammern χ^2 -werte unter Vernachlässigung der Hyperthyreosen):

U-Typ A - K-Typ B:

G.: $\chi^2=2 \cdot 10^{-3}$ (3,12) bei $f=1, p \gg 0,05$ ($>0,05$) n.s.

w.: $\chi^2=2 \cdot 10^{-4}$ (3,02) " " , $p \gg 0,05$ ($>0,05$) "

m.: $\chi^2=0$ (0) " " , $p \gg 0,05$ "

U-Typ A - K-int.:

G.: $\chi^2=0,72$ (3,09) bei $f=1, p \gg 0,05$ ($>0,05$) n.s.

w.: $\chi^2=0,71$ (3,08) " " , $p \gg 0,05$ ($>0,05$) "

m.: $\chi^2=0$ (0) " " , $p \gg 0,05$ "

K-Typ B - K-int.:

G.: $\chi^2=0,66$ (0) bei $f=1, p \gg 0,05$ n.s.

w.: $\chi^2=0,73$ (0) " " , $p \gg 0,05$ "

m.: $\chi^2=0$ (0) " " , $p \gg 0,05$ "

Die relative Häufigkeit obengenannter Krankheiten (Hyperthyreose, M.Basedow, M.Addison, Sjögren-Syndrom) betr. zusammen:

beim Typ A: 2,50%, Frauen 4,50%, Männer 0 %,

beim Typ B: 2,42%, Frauen 4,35%, Männer 0 %;

in der Gruppe "K-int.":

1,23%, Frauen 2,13%, Männer 0 %.

Zählt man noch die Patienten mit Struma und Diabetes mellitus

hinzu, ergeben sich folgende Werte:

Typ A 23,75%, Frauen 21,51%, Männer 26,87%,
 Typ B 21,21%, Frauen 28,26%, Männer 12,33%,
 K-int. 20,25%, Frauen 26,60%, Männer 11,59%.

Tabelle 23 Absolute und relative Häufigkeiten der Erkrankungen
 in den drei Untersuchungsgruppen

	U-Typ A		K-Typ B		K-int.	
	abs.	rel.(%)	abs.	rel.(%)	abs.	rel.(%)
Autoimmun- krankheiten	3	1,88	4	2,42	5	3,07
Dermatologische Krankheiten	3	1,88	6	3,64	11	6,75
Endokrinopathien	41	25,63	39	23,64	36	22,09
Krankheiten der Gallenblase und -wege	33	20,63	25	15,15	24	14,72
Gynäkologische Krank- heiten	10	6,25	9	5,46	12	7,36
Haematologische Krankheiten ⁺	4	2,50	1	0,61	5	3,07
Herz- und Kreislauf- krankheiten	103	64,38	114	69,09	88	53,99
HNO-Krankheiten	10	6,25	4	2,42	4	2,45
Leberkrankheiten	26	16,25	21	12,73	15	9,20
Lungenkrankheiten	25	15,63	28	16,97	22	13,50
Magen-, Darmkrank- heiten ⁺⁺	41	25,63	34	20,61	40	24,54

Fortsetzung Tabelle 23

	U-Typ A		K-Typ B		K-int.	
	abs.	rel.(%)	abs.	rel.(%)	abs.	rel.(%)
Neurologische Krankheiten	11	6,88	5	3,03	19	11,66
Ophthalmologische Krankheiten	9	5,63	2	1,21	5	3,07
Orthopädische Krankheiten	43	26,88	44	26,67	45	27,61
Pankreaskrankheiten	4	2,50	3	1,82	5	3,07
Psychiatrisch, psychosomatische Krankheiten	24	15,00	23	13,94	27	16,56
Stoffwechselkrankheiten	21	13,13	22	13,33	21	12,88
Urologische Krankheiten	37	23,13	50	30,30	31	19,02
Sonstige Krankheiten	26	16,25	28	16,97	19	11,66

* ohne Anaemien

++ ohne Gastritis und Ulcus

Tabelle 24 Geschlechtsgetrennte absolute Häufigkeiten von
 Leber-, Gallenwegs-, Pankreas-, Schilddrüsenkrank-
 heiten und anderen mit der CG assoziierten Krankheiten

	U-Typ A			K-Typ B			K-int.		
	G.	w.	m.	G.	w.	m.	G.	w.	m.
Leber- krankheiten	26	8	18	21	9	12	15	10	5
Krankheiten der Gallenblase und -wege Gesamt	33	21	12	25	14	11	24	17	7
Entzündungen	7	4	3	6	2	4	3	2	1
Steinleiden	23	14	9	20	12	8	18	14	4
Pankreas- krankheiten	4	1	3	3	1	2	5	3	2
Schilddrüsen- krankheiten Gesamt	13	6	7	16	13	3	19	16	3
Struma	7	3	4	10	7	3	14	13	1
autonomes Adenom	4	1	3	2	2	0	3	1	2
Hyperthyreose	1	1	0	4	4	0	2	2	0
M.Basedow	1	1 ⁺	0	0	0	0	0	0	0
M.Addison	1	1 ⁺	0	0	0	0	0	0	0
Sjögren-Syndrom	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus ⁺⁺	27 (5)	13 (2)	14 (3)	21 (8)	15 (7)	6 (1)	17 (6)	10 (3)	7 (3)

⁺gleiche Patientin; ⁺⁺Klammer: Latente Diabetes mellitus-Fälle;

^oSumme der Untergruppen ergibt nicht Gesamthäufigkeit, da einige Fälle nicht zu differenzieren waren und einige Patienten sowohl Entzündung als auch Steinleiden aufwiesen.

3.8. Familienanamnese

Die Untersuchungen zur Familienanamnese beanspruchen keine Vollständigkeit, d.h. es wurde nicht jeder Patient einzeln an- geschrieben und nach perniziösen Anaemien, Magencarcinomen und atrophischen Gastritiden in der Verwandtschaft befragt. Auch Mor- biditätsraten können daher nicht berechnet werden, da erstens aus den familienanamnestischen Befunden der Krankenhausblätter, soweit sie überhaupt ausgefüllt sind, nicht hervorgeht, wie viele Verwandte 1. Grades der einzelne Patient hat. Zweitens sind selbst bei den niedergelassenen Ärzten nur selten alle Verwandten 1. Gra- des beim gleichen Arzt in Behandlung. Meist handelt es sich nur um den Ehepartner, der zum Aufdecken genetischer Bezüge ungeeignet ist, und, bereits seltener, um die Kinder.

In der Gruppe "U-Typ A" fanden sich bei 7 Patienten Erkrankungen des Magens in der Verwandtschaft. Bei 6 Typ A-Patienten war ein Magencarcinom bei einem (4) oder zwei (2) Familienangehörigen auf- getreten. Altersverteilung und Geschlecht dieser Patienten sowie Verwandtschaftsgrad der am Magencarcinom Erkrankten zeigt Tabelle 25. Ein weiterer Typ A-Patient (m., 41-50J) gab eine Familien- anamnese von therapierefraktären Ulcera ventriculi an. Welche Per- sonen des Verwandtschaftskreises daran litten, ist nicht bekannt.

Bei fünf weiblichen und einem männlichen Typ B-Patien- ten trat ebenfalls eine positive Magenfamilienanamnese in Erschei-

nung. Drei Patientinnen hatten einen Verwandten 1. Grades, bei dem ein Magencarcinom in Erscheinung getreten war (Tab. 25). Die Patientin (w., >70J) mit dem an Ma.-CA-erkrankten Vater gab in der Anamnese ferner an, daß ihre Mutter bei einer Magenoperation gestorben sei. Der Grund dieser Magenoperation war nicht zu eruieren. Eine weitere Patientin (w., 51-60J) gab nur an, daß in ihrer Familie gehäuft Magenerkrankungen vorgekommen sind. Über Art und Schwere der Krankheiten sowie über den Verwandtschaftsgrad liegen keine Befunde vor. Ferner litt der Vater eines Typ B-Patienten (m., 51-60J) an Ulcera ventriculi. In dem Krankenblatt des Sohnes (geboren 1954) einer Typ B-Patientin (w., 51-60J) fand sich die Bemerkung, er habe eine Perniziosa. Leider lagen keine Blutwerte oder Untersuchungsbefunde vor, so daß diese Aussage nicht nachgeprüft werden konnte.

Auch in der Gruppe der Probanden mit intakter Mucosa fanden sich Magenerkrankungen bei Familienangehörigen. Bei einem weiblichen Probanden (w., 51-60J) war sowohl beim Vater als auch bei der Mutter ein Magencarcinom aufgetreten. Ein Magencarcinom wies auch die Mutter eines männlichen Probanden (m., 61-70J) auf (Tab. 25).

Tabelle 25 Verwandtschaftsgrad der an einem Magencarcinom erkrankten Familienmitglieder

	U-Typ A		K-Typ B		K-int.	
	w.	m.	w.	m.	w.	m.
< 30J	-	-	-	-	-	-
30-40J	-	-	-	-	-	-
41-50J	-	-	-	-	-	-
51-60J	-	-Großvater	-Mutter	-	-Vater u. Mutter	-
61-70J	-2 Schwestern -Vater	-Mutter	-Schwester(58J)	-	-	-Mutter
> 70J	-Mutter und Großmutter -Bruder(69J)	-	-Vater	-	-	-

4. Diskussion

4.1. Häufigkeit

Die gefundene Gesamthäufigkeit der atrophischen Gastritis (at.G.) von 10,45% (Tab. 8) liegt etwas unter der von Öhlert (290) ebenfalls in der BRD ermittelten Morbidität von 14,1%. Dieser Unterschied dürfte auf statistischen Schwankungen und auf regional verschiedenen exogenen und/oder endogenen Einflüssen beruhen. Dabei dürften exogene Einflüsse in dieser Arbeit eine geringere Rolle für die Morbiditätswerte gespielt haben, aufgrund des geographisch großen Einsendebereiches der Biopsien und damit Lebensbereiches der Patienten (siehe "Material und Methode"). Statistische Fehler bezüglich der at.G.-Morbidität dürften in dieser Dissertation dadurch geringer sein, da ihr ein größeres Patientenkollektiv als den Daten von Öhlert zugrunde liegt. Zumindest ist jedoch aus beiden Zahlen abzuleiten, daß die BRD bezüglich der at.G.-Morbidität nicht zu den "Spitzenländern" wie z.B. Japan (280) oder Finnland (421) zu rechnen ist.

Ebenso wie in anderen epidemiologischen Arbeiten (215,265,290,296, 339,364,377,421) zur Chronischen Gastritis (CG)- bzw. at.G.-Häufigkeit ergab sich eine häufigere Lokalisation der at.G. im Antrum als im Corpus ventriculi (Tab. 8, Abb. 23). Das häufigere Auftreten einer Antrum-at.G. ist dabei statistisch signifikant. Die

biopsisch-histologisch ermittelte Morbiditätsrate von 1,15% für den Typ A (gemäß Definition: Corpus-at.G. mit intakter oder geringergradig gastritisch veränderter Antrummucosa (377)) und 4,92% für den Typ B (Antrum-at.G. mit intakter oder geringergradig gastritisch veränderter Corpusmucosa (377)) (Tab. 8) liegen jedoch weit unter den von Strickland und Mackay (377) errechneten Werten von 6% für den Typ A und 22% für den Typ B. Interessant ist, daß das Verhältnis Typ A zu Typ B aber nahezu identisch ist (1 : 4,55 bei Strickland und Mackay; 1 : 4,27 in dieser Abhandlung). Der deutliche Häufigkeitsunterschied zu Strickland 's und Mackay 's Daten dürfte zum einen auf der größeren at.G.-Morbidität in Finnland beruhen (Strickland und Mackay gingen von einer Morbiditätsrate von 28% aus). Teilt man daher die Werte von Strickland und Mackay einmal durch den Faktor 3 (Morbiditätsrate 28% zu 10,45%), so erhält man 2% für den Typ A und 7,33% für den Typ B - Werte, die viel näher an den ermittelten Häufigkeiten liegen. Weiterhin ist als ursächlich für die Differenz der Morbiditätsraten anzusehen, daß atrophische Gastritiden, die sowohl Antrum als auch Corpus ventriculi alterieren, in Strickland 's und Mackay 's Rechnung nicht als eigener Punkt auftauchen. Die Häufigkeit einer diffusen at.G. (Antrum- und Corpus-at.G.) errechnete sich aus den ausgewerteten 27.610 Biopsien jedoch zu 1% (Tab. 8). Ein dritter Punkt, der mitverantwortlich für die große Differenz zwischen epidemiologisch ermittelter und errechneter Typ A- bzw.

Typ B-Morbidität ist, ist die Gruppe der at.G.-Fälle, die nicht nach der Einteilung von Strickland und Mackay zu klassifizieren waren. Nicht klassifizierbare atrophische Gastritiden (n.k.-at.G.) hatten immerhin 3,39% der untersuchten Patienten (Tab. 8), was einem Anteil von 32,4% der atrophischen Gastritiden entspricht (Abb. 23). Über 85% dieser Patienten wiesen eine at.G. des Antrums bei fehlender Corpusbiopsie und weniger als 10% eine Corpus-at.G. bei fehlender Antrumbiopsie auf (Tab. 8). Die statistische Gegenüberstellung des Typs A, des Typs B und der diffusen at.G. gegen die n.k.P-Gruppe (nur Antrumbiopsie) und die n.k.C-Gruppe (nur Corpusbiopsie) erbrachte nahezu keinen Unterschied zwischen der diffusen at.G. und den beiden Gruppen, einen geringen Unterschied zwischen dem Typ B und einen größeren Unterschied zwischen dem Typ A und den n.k.P- und n.k.C-Gruppen. Der Unterschied zwischen den Gruppen Typ A und n.k.P war dabei am größten (Kapitel "3.1. Häufigkeit"). Aus allen diesen Befunden kann man ableiten, daß es sich bei dem größten Teil der nicht klassifizierbaren atrophischen Gastritiden um diffuse atrophische Gastritiden und um Typ B-Gastritiden handelt. Die Typ A-Morbidität insgesamt liegt daher bei etwa 1,5%, die des Typs B bei etwa 6 - 6,5% und die der diffusen at.G. bei etwa 2,5 - 3%. Bemerkt werden muß zu diesen Häufigkeitsangaben jedoch noch, daß es sich hierbei um Patienten handelt, die entweder aufgrund von Magenbeschwerden einen Arzt aufsuchten oder bei denen im Rahmen einer stationären

oder ambulanten Durchuntersuchung eine Gastroskopie mit Probebiopsie durchgeführt wurde. Möglicherweise liegen daher die Morbiditätszahlen für die Gesamtbevölkerung etwas niedriger, obwohl berücksichtigt werden muß, daß die Chronische Gastritis bei Patienten mit und ohne Symptomen gleich häufig ist (157,233,349, 350,354).

Läßt man die nicht klassifizierbaren atrophischen Gastritiden außer acht, so liegt bei 16,30% der at.G.-Patienten ein Typ A, bei 69,55% ein Typ B und bei 14,15% eine diffuse at.G. vor. Dies stimmt relativ genau mit den Ergebnissen von Öhlert (290) überein (12,6%; 75%; 12,4%). Bedenkt man jedoch wiederum, daß der Anteil des Typs A bei Hinzurechnung der nicht klassifizierbaren atrophischen Gastritiden kleiner, der des Typs B und der diffusen at.G. größer wird, so rücken die Häufigkeitsdaten von 18 - 20%, die andere Untersucher (265,421) für die diffuse at.G. angeben, in den Bereich des Möglichen. Sicherlich zu hoch ist der Morbiditätswert von 48,2% für die diffuse at.G., den Ihamäki (178) angibt.

Der Anteil der Frauen und Männer an der at.G.-Häufigkeit beträgt praktisch 1 : 1 (Abb. 24). Dies stimmt mit den Ergebnissen Williams u.a. (437) überein. Während ebenfalls statistisch nahezu eine Gleichverteilung in den Gruppen Typ B, diffuse at.G. und n.k. vorlag, verhielt sich der Typ A hier anders (Abb. 24). Frauen erkranken statistisch signifikant öfter als Männer an einer Gastritis vom

Typ A. Da das Patientenkollektiv, wie erwähnt, aus geographisch weit verstreuten Regionen stammt, sind Umweltfaktoren als Ursache dieses Phänomens praktisch auszuschließen. Ursächlich für diesen Geschlechtsunterschied dürften daher endogene, wahrscheinlich genetische Faktoren sein. Dieses differente Verhalten der geschlechtsspezifischen Morbidität erklärt (unterschiedliches Typ A/Typ B-Verhältnis in einzelnen Ländern), warum die Aussagen epidemiologischer Studien bezüglich des Geschlechtsverhältnisses so unterschiedlich sind (siehe Kapitel "1.5.1. Häufigkeit").

4.2. Entwicklungsdynamik

Bezüglich der Entwicklungsdynamik unterscheiden sich die Typen A und B vor allem durch das Manifestationsalter. Während beim Typ B bereits Erkrankungen im Alter von 19 Jahren auftraten, wiesen die jüngsten Typ A-Patienten bereits ein Alter von 30 (m.) bzw. 33 (w.) Jahren auf (Tab. 12, Abb. 37,38). Entsprechend der at.G. tritt auch die CG in ihrer Gesamtheit früher im Antrum auf, wie Kekki u.a. (212) ermittelten. Dies deutet darauf hin, daß insbesondere beim Typ A altersspezifische Faktoren, evtl. genetischer Natur, eine Rolle in der Pathogenese spielen. Dafür spricht auch die starke familiäre Aggregation des Typs A (126,178,356,410,416, 418,442). Da beim Typ B das Inzidenzalter weit zwischen 19 und 95 Jahren schwankt, sind hier wahrscheinlich mehr die Stärke und Expositionsdauer exogener Faktoren mitentscheidend, obwohl natur-

lich auch endogene Faktoren in der Genese des Typs B eine Rolle spielen dürften. Dies zeigt sich z.B. auch an der, wenn auch geringeren, familiären Aggregation von Typ B-Gastritiden (178,418). Diese endogene Ursache könnte evtl. die Neigung zum Auftreten eines Gallensäuren-enhaltenden Duodenalrefluxes sein, aufgrund einer fehlenden Tonuserhöhung des Pylorus auf Cholecystokinin-Pankreozymin (107). Statistisch signifikant sind die Unterschiede des Inzidenzalters insgesamt nicht. Aus den χ^2 -Vergleichswerten der einzelnen Altersklassen kann man jedoch einige Tendenzen ablesen:

1. Statistisch größere Abweichungen liegen insbesondere in der Altersstufe "<30J" vor. Dabei treten hier weniger Typ A-Fälle und mehr Typ B-Fälle als erwartet auf.
2. In den Altersstufen "61-70J" und ">70J" bei Frauen bzw. "51-60J" und ">70J" bei Männern erkrankten mehr Typ A-Patienten und weniger Typ B-Patienten als erwartet.

Dies zeigt erstens wiederum den früheren Start der Typ B-Gastritis, zweitens entsprechend dem Befund von Kekki u.a. (212; siehe Kapitel "Entwicklungsdynamik"), daß die Corpus-CG zwar erst relativ spät auftritt, dabei aber eine raschere Progression zeigt.

Aus den Abbildungen über die relativen altersspezifischen Häufigkeiten der einzelnen Gruppen (Abb. 25 - 34), insbesondere jedoch aus den Abbildungen über die geschlechtsspezifischen kumulativen Häufigkeiten der Typen A und B (Abb. 35,36), lassen sich

unterschiedliche Entwicklungsdynamiken für das weibliche und das männliche Geschlecht ableiten. Die at.G.-Morbidität ist im jüngeren Lebensalter bei männlichen Patienten größer und bei Patientinnen geringer als erwartet (Stufen <30J, 30-40J, z.T. 41-50J). Im hohen Lebensalter (61-70J, >70J) ist es dagegen genau umgekehrt - Häufigkeit der männlichen Patienten geringer, Häufigkeit der Patientinnen größer als erwartet. Die Unterschiede der altersspezifischen Geschlechtsmorbiditätsraten sind dabei statistisch signifikant. Aus den kumulativen Häufigkeiten zeigt sich auch, daß der relative Zuwachs an at.G.-Erkrankungen beim männlichen Geschlecht nur bis zur Altersstufe "51-60J" zunimmt (Abb. 38). Bei at.G.-Patientinnen ist dieser Zuwachs jedoch bis ins höchste Alter zu verzeichnen (Abb. 37). Dieses unterschiedliche Verhalten ist Ausdruck der Zusammensetzung des Gastroskopiegutes. Bis zum 60. Lebensjahr wurden mehr Männer biopsiert, während danach Gastroskopien bei den Frauen überwiegen (387). Dadurch ist verständlich, warum atrophische Gastritiden im jüngeren Alter bei Männern häufiger gefunden werden und ein Ansteigen der absoluten altersspezifischen Häufigkeiten bei Männern nur bis einschließlich der Altersstufe "51-60J" zu ermitteln ist (Abb. 38). Damit ist die Schlußfolgerung zu ziehen, daß die absoluten altersspezifischen Häufigkeiten zwar einen deutlichen Unterschied zeigen, daß die relativen, auf die Zahl der biopsierten Männer und Frauen bezogenen Häufigkeiten dagegen gleich sind. Auch die Abnahme der

absoluten at.G.-Häufigkeiten bei den Männern ab dem 60. Lebensjahr (Abb. 26) kann durch die Abnahme der Zahl der biopsierten Patienten in diesen Altersstufen erklärt werden. Somit ergibt sich für beide Geschlechter ein Anwachsen der at.G.-Morbidity bis ins hohe Alter, wie dies auch andere Untersucher ermittelten (162,163,175,204,218,275,290,349,352,354,364,377,421,422).

Im Zuge dieser Verlaufsuntersuchung konnte auch die Tatsache der Reversibilität der at.G. bestätigt werden, die erstmals Rösch, Demling und Elster (313) aufzeigten. Regressionen traten dabei beim Typ B häufiger auf als beim Typ A (Tab. 9). Dies könnte wiederum Ausdruck der mehr durch exogene Faktoren verursachten Genese sein, wie es für den Typ B vermutet wird. Eine Altersabhängigkeit besteht nicht, Regressionen können in jedem Lebensalter auftreten (Tab. 10). Bei beiden Typen ging die Reversibilität in einigen Fällen bis zur Restitutio ad integrum, zumeist wurde jedoch nur das Stadium der Obg. erreicht. Da auch ein Wechsel at.G. - Obg. - at.G. bei Verlaufsbiopsien zu verzeichnen war, wäre es möglich, daß die CG Fluktuationen bezüglich der Schwere der Krankheit durchmacht. Diese Fluktuationen bzw. Regressionen könnten entweder durch variable Exponiertheit gegenüber Umweltnoxen, durch variable Expressivität genetischer Faktoren oder durch Schwankungen im Hormonstatus usw. ausgelöst werden. Bei exogenen Noxen ist der mögliche Wegfall der auslösenden Ursache leicht einsehbar, schwieriger gedanklich nachvollziehbar ist, warum genetische oder

Autoimmunphänomene, die besonders beim Typ A diskutiert werden, plötzlich nicht mehr wirksam sein sollen. Möglicherweise wird die Expressivität der genetischen Prädisposition zur at.G. bzw. CG bzw. zum Typ A durch andere, zum Teil umweltbedingte, Faktoren beeinflusst. Ein mehr oder weniger großer Teil der "Regressionen", insbesondere zur Obg., ist jedoch sicher durch das Vorliegen verschiedener CG-Stadien im gleichen Magenabschnitt verursacht. So ermittelten Elster (95) und Henning (164) auch bei multiplen Biopsien im Corpus ventriculi in 15% der Fälle eine Differenz um einen Schweregrad und in 5% der Fälle sogar größere Abweichungen.

Expansionserscheinungen traten beim Typ B in 20% der nachuntersuchten Patienten auf (Tab. 9). Diese Tendenz zur cardiopyloren Expansion ermittelten andere Untersucher bereits in früheren Studien (215,265,280,294,295). Expansionserscheinungen zeigte jedoch auch der Typ A, und zwar in immerhin 15,15% (Tab. 9). Dieses häufige Vorkommen einer cardiopyloren Expansion beim Typ A wurde bisher immer verneint (120,267,294,295,364). Patienten, die eine Expansion aufwiesen, lagen meist in höheren Altersstufen (Tab. 10). Für das Auftreten von Expansionen spielt damit sicherlich die Dauer der CG eine Rolle.

Die Folge der Expansionen der Typen A und B dürften auch die überwiegende Mehrheit der diffusen atrophischen Gastritiden sein. Dies

ist insbesondere an den altersspezifischen Häufigkeiten abzulesen (Tab. 12, Abb. 27 - 32). Das Vorliegen einer diffusen at.G. vor dem 50. Lebensjahr ist bei Frauen extrem, bei Männern sehr selten (Abb. 31,32). Der leichte Häufigkeitsanstieg bei Männern bereits in der Altersstufe "41-50J" ist auf die bei Männern in jungen Lebensjahren häufiger durchgeführten Gastroskopien zurückzuführen. Da die geschlechtsspezifischen Häufigkeiten zwischen dem Typ A und der diffusen at.G. eine größere statistische Differenz als die zwischen Typ B und der diffusen at.G. aufweisen, deutet dies wiederum darauf hin, daß der Typ B mehr zur Expansion neigt. Da die Differenz zwischen dem Typ A und der diffusen at.G. jedoch nicht statistisch signifikant ist, ist gesichert, daß auch der Typ A zur Expansion "fähig" ist. Auch der statistische Vergleich der altersspezifischen Häufigkeiten der Typen A und B mit der diffusen at.G. zeigt deren Genese aus den Typen A und B auf. Zum Teil sogar signifikante Häufigkeitsunterschiede fanden sich in den Altersstufen " $\leq 30J$ ", "30-40J", "41-50J" und " $> 70J$ ". Dabei lag in den unteren Altersklassen die Morbidität der diffusen at.G. unter der statistisch erwarteten Verteilung, in der Altersstufe " $> 70J$ " dagegen darüber. Dabei war der Unterschied zwischen dem Typ B und der diffusen at.G. größer (bei männlichen Patienten sogar statistisch signifikant) als zwischen dem Typ A und der diffusen at.G. Daraus kann man erneut folgern, daß der Typ B mehr zur Expansion neigt. Da nur die altersspezifische Häufigkeitsver-

teilung zwischen männlichen Typ B- und diffusen at.G.-Patienten statistisch signifikant ist, ferner da auch in jüngeren Jahren bereits einige diffuse at.G.-Fälle vorkommen, ist evtl. zu einem geringen Prozentsatz auch eine primär diffuse at.G., der Typ AB nach Glass und Pitchumoni (330), möglich (z.B. durch Noxen oder andere Einwirkungen, die die gesamte Schleimhaut gleichermaßen schädigen - z.B. ausgeprägter Eisenmangel). Dafür spricht z.B. auch eine geringe familiäre Aggregation von AB-Gastritiden, die Ihamaiki u.a. (178) fanden. Diese kann aber auch in der familiären Aggregation der Typen A und B, verbunden mit einem gleichen familiären Progressionsverhalten, begründet liegen.

In der überwiegenden Mehrzahl der histologischen Nachuntersuchungen zeigte sich ein identischer Befund (Tab. 9; Typ A 66,67%, Typ B 48%). Die at.G. zeigt somit eine Tendenz zur Persistenz, worin auch die mit dem Alter zunehmende Morbidität mitbegründet ist. Dies liegt entweder an einem Fortbestehen der auslösenden Ursachen oder an einer nicht mehr möglichen Regeneration. Da jedoch unter Glucocorticoidtherapie Belegzellen beim Typ A wieder auftauchten (425), ist der zweite Erklärungsversuch abzulehnen. Regressions- und Expansions Tendenzen zeigten zwischen den Gruppen "U-Typ A" und "K-Typ B" keinen statistisch signifikanten Unterschied. Insgesamt zeigte jedoch der Typ B mehr "Bewegung". Dies deutet darauf, daß beim Typ A mehr auslösende Ursachen vorliegen, die der Patient selbst weniger "beeinflussen" kann, d.h.

vor allem endogene Faktoren.

4.3. Anaemie

Anaemien entwickelten im Laufe des Beobachtungszeitraumes von 0,5 - 5 Jahren immerhin $1/5$ - $1/3$ aller Patienten der einzelnen Gruppen. Die relative Anaemiehäufigkeit nahm dabei von der Kontrollgruppe mit intakter Mucosa über die Typ B-Gruppe zur Typ A-Gruppe hin zu (Tab. 13). Der Inzidenzunterschied zwischen U-Typ A und K-int. ist sogar statistisch signifikant. Dabei beruhte der Inzidenzunterschied vor allem auf dem hohen Anteil an hyperchromen Anaemien bei Typ A-Patienten (Tab. 13, Abb. 39), der wiederum gegen die Gruppe K-int. statistisch signifikant war.

Aufgrund der riesigen Differentialdiagnose der Anaemie ist die Gesamtanaemiehäufigkeit jedoch wenig aussagekräftig. Interessanter sind da schon die Anaemien, die nach Abzug aller extra-gastrischen (möglichen) Ursachen verbleiben (Tab. 14, Abb. 39). Auch bei diesen Anaemien bleibt das häufigere Auftreten beim Typ A gegenüber beiden Kontrollgruppen signifikant. Nach Geschlechtern aufgetrennt zeigen jedoch nur die männlichen Typ A-Patienten eine signifikante Inzidenzdifferenz, während bei den Frauen zwar ein häufigeres Auftreten von Anaemien beim Typ A "sichtbar" ist, dies jedoch nicht statistisch signifikant ist. Dieser nicht signifikante Unterschied bei den Frauen ist darauf zurückzuführen, daß bei einer großen Zahl von Typ B-Patientinnen und Patientinnen mit intakter

Mucosa weder extragastrische noch gastrische Ursachen zu sichern sind. Da diese Anaemien daher möglicherweise durch die CG bzw. CG-assoziierten Krankheiten verursacht worden sein könnten, wurden sie in Tabelle und Berechnung mit aufgenommen, um Rechen- bzw. Interpretationsfehler zu vermeiden.

Perniziöse Anaemien (PA) entwickelten während der Studiendauer fast ausnahmslos nur Typ A-Patienten (7 Typ A, 1 Typ B, 1 K-int.; Tab. 13, Abb. 39). Das häufigere Auftreten von perniziösen Anaemien beim Typ A ist statistisch signifikant sowohl gegenüber der Gruppe "K-Typ B" als auch gegenüber der Gruppe "K-int.". Diese Tendenz des Typs A zur PA wird noch auffälliger, wenn man noch einige Nebenfunde mitbeurteilt:

1. Ein Typ A-Patient mit Megaloblasten im Knochenmark wurde statistisch nicht berücksichtigt, da er gleichzeitig eine akute Leukose aufwies, die auch für den B12-Mangel verantwortlich sein könnte;
2. eine weitere Typ A-Patientin, die laut Fragebogen eine PA entwickelt haben soll, wurde nicht zu den gesicherten perniziösen Anaemien hinzugezählt, da keine Angaben über Knochenmarkuntersuchung, Schillingtest oder Vitamin B12-Bestimmung im Serum vorlagen;
3. eine andere Typ A-Patientin hatte bereits 6 Jahre lang eine PA, bevor eine Gastroskopie durchgeführt wurde, die dann die Diagnose des Typs A ergab.

Die Altersverteilung der gesicherten perniziösen Anaemien zeigt Tabelle 16. Trotz der geringen Zahlen ist eine leichte Zunahme der PA-Häufigkeit mit dem Alter zu erkennen. Dies deckt sich mit den Angaben anderer Autoren (141). Da auch die Typ A-Morbidität im Alter ansteigt, deutet dies auf einen relativ konstanten Prozentsatz an Typ A-Gastritiden hin, die in eine PA übergehen.

Auffallend ist, daß die K-int.-Patientin, die Megaloblasten im Knochenmark aufwies, sehr jung ist (Altersstufe "30-40J"). Dieser Altersbereich ist für die PA ein völlig uncharakteristisches Alter; denn adulte perniziöse Anaemien sind vor dem 50. Lebensjahr selten (419). Umgekehrt treten die juvenilen Formen viel früher auf (141, 321, 379). Außerdem liegt bei der adulten PA stets eine at.G. vor (81, 222, 225, 311), die sich aber bei dieser Patientin noch gar nicht entwickelt haben kann, da nach Siurala (346 - 348) die Übergangsdauer von intakter Mucosa zur at.G. viele Jahre bis Jahrzehnte in Anspruch nimmt. Da Megaloblasten im Knochenmark nur einen B12-Mangel und/oder Folsäuremangel, nicht jedoch die Ursache und die Art des Mangels anzeigen, ist es im Zusammenhang mit oben geschriebenen Befunden wahrscheinlich, daß diese K-int.-Patientin keine PA durch IF-Mangel, sondern einen B12-Mangel aus anderen Ursachen oder eine Folsäuremangelanaemie hat. Es darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß auch nur bei einer einzigen Typ A-Patientin der absolut sichere PA-Beweis durch pathologischen Schillingtest ohne IF+Ansteigen der

B12-Urinexkretion durch Wiederholung des Tests unter IF-Zugabe vorliegt.

Die Typ B-Patientin, die einen pathologischen Schillingtest entwickelte, wurde ebenfalls nur ohne IF getestet. Auch hier ist daher eine Resorptionsstörung nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen. Da das Blutbild noch normal war, lag bei dieser Patientin erst eine latente PA vor, bei der die B12-Körperreserven den Serum-B12-Spiegel und damit DNS-Synthese und Blutbildung noch normal halten. Gegen das häufigere Auftreten der perniziösen Anaemien beim Typ A gegenüber dem Typ B, das diese Studie erbrachte, könnte eingewendet werden, daß der Beobachtungszeitraum zu kurz sei und damit dem Typ B zu wenig Zeit zur Expansion in das Corpus ventriculi "zugebilligt" wurde. Dieser Einwand ist jedoch durch zwei Argumente zu entkräften:

1. Es wiesen 20% der gastroscopisch-bioptisch nachuntersuchten Typ B-Patienten eine Expansion in das Corpus ventriculi auf;
2. bei längerem Beobachtungszeitraum können auch mehr Typ A-Patienten durch die längere Verlaufsduer ihrer Corpus-at.G. Atrophiegrade oder andere unbekannte bzw. vermutete Faktoren (z.B. Intrinsic Factor-Antikörper) entwickeln, die ihren Übergang in eine PA verursachen.

Dies bedeutet, daß der PA-Morbiditätsunterschied zwischen dem Typ A und dem Typ B sicherlich bei längerem Beobachtungszeitraum mindestens genauso groß ist.

Während die PA-Inzidenz der Gesamtgruppe "U-Typ A" und die der männlichen Typ A-Patienten signifikant größer als die der beiden Kontrollgruppen sind, ist dies für die Typ A-Patientinnen nicht der Fall. Dies liegt einerseits daran, daß der (in der Gruppe "K-int." zudem fragliche) PA-Fall in den beiden Kontrollgruppen jeweils bei einer Frau auftrat, andererseits, daß beim Typ A, um Fehler zu vermeiden, zwei Typ A-Patientinnen mit PA (1x Nachweismethode nicht angegeben, 1x PA vor Typ A diagnostiziert) nicht mitberechnet wurden. Dies dürfte, im Zusammenhang mit den bei kleinen Zahlen nur schwierig zu erbringenden statistischen Signifikanznachweis (sogenannter "Fehler der kleinen Zahl") der Grund sein, warum nur die männlichen Typ A-Patienten einen signifikanten Unterschied zeigen, obwohl für die Gesamt-Typ A-Gruppe das häufigere Auftreten von perniziösen Anaemien gegenüber den beiden Kontrollgruppen (K-Typ B, K-int.) statistisch signifikant ist. Durch Mitberücksichtigung der oben erwähnten beiden Patientinnen ändert sich auch das Geschlechtsverhältnis der aufgetretenen perniziösen Anaemien von 3 : 4 (weiblich : männlich) auf 3 : 2,4. Damit entspricht es nahezu dem Verhältnis von 3 : 2, das in einer größeren Studie zur PA-Morbidität ermittelt wurde (67). Berücksichtigt man ferner die Typ B-Patientin mit der latenten PA, so ergibt sich sogar genau dieses Verhältnis von 3 : 2. Dies ist ein Beweis, daß die Zahl der bei der at.G. aufgetretenen PA-Fälle dem Verhalten der "Gesamt-PA-Bevölkerung" entspricht. Dadurch wird wiederum ersichtlich, daß

die at.G. und hierbei insbesondere der Typ A die "Quelle" der PA-Genese darstellt und bei intakter Mucosa eine PA im Erwachsenenalter nicht zu erwarten ist.

Auch bei Hinzuaddieren der Fälle von hyperchromen Anaemien, die durch keine anderen Erkrankungen erklärt werden konnten, bleibt der Häufigkeitsunterschied zwischen der Gruppe "U-Typ A" und den Gruppen "K-Typ B" und "K-int." statistisch signifikant. Die geschlechtsspezifischen Inzidenzraten dieser Anaemiegruppe der sicheren und möglichen perniziösen Anaemien sind nur zwischen den Typ A- und den Typ B-Patientinnen statistisch signifikant. Zwischen den Typ A-Patientinnen und den Probandinnen mit intakter Magenschleimhaut sowie den Typ A-Patienten und den Männern der Gruppen "K-Typ B" und "K-int." ist das häufigere Auftreten derartiger hyperchromer Anaemien noch nicht statistisch signifikant. Ursächlich sind für diese Diskrepanz der statistischen Ergebnisse zwischen der Gesamtinzidenz und den geschlechtsgetrennten Inzidenzwerten wiederum der Fehler der kleinen Zahl und "Selektionsfehler" anzunehmen. Mit Selektionsfehlern ist folgendes gemeint: Klar und eindeutig als sicher keine perniziösen Anaemien können nur die Patienten ausselektioniert werden, die einen normalen B12-Spiegel, ein Knochenmark ohne Megaloblasten, einen pathologischen Schillingtest auch mit IF oder nur eine vorübergehende hyperchrome Anaemie aufwiesen. Allein aus den weiteren Krankheiten der Patienten ohne eingehendere Diagnostik heraus Patienten als sicherlich nicht at.G.-ver-

ursachte hyperchrome Anaemie-Fälle auszuwählen, ist dagegen schwierig. Daher liegen die echten PA-Inzidenzen bei der at.G. bzw. dem Typ A sicherlich viel näher an den Inzidenzwerten der gesicherten PA-Fälle (Tab. 13) als an den Inzidenzwerten der nach Abzug aller "Nicht-PA-Fälle" verbliebenen hyperchromen Anaemien (Tab. 14).

Über den pathogenetischen Weg des Übergangs eines Typs A bzw. einer at.G. in die PA können aus dieser Studie heraus keine sicheren Aussagen getroffen werden, da vergleichende immunologische und histologische Untersuchungen nicht erfolgten. Die Argumente für und wider den angeschuldigten Faktoren (Atrophie mit Versiegen der IF-Sekretion, immunologische Phänomene, Achlorhydrie mit Überwucherung B12-zerstörender und -verbrauchender Bakterien, fehlende Proteolyse) wurden bereits im Literaturkapitel "Chronische Gastritis und perniziöse Anaemie" diskutiert. Die Tatsache, daß PA und Typ A mit zunehmendem Alter häufiger werden (Tab. 12,16) und somit ein relativ konstanter Prozentsatz von Typ A-Gastritiden eine PA zu entwickeln scheint, läßt zwei Interpretationsmöglichkeiten zu:

1. Es erreicht immer nur ein kleiner Prozentsatz von Typ A-Gastritiden einen "PA-fähigen" Atrophiegrad (→ Versiegen der IF-Sekretion, Achlorhydrie, fehlende Proteolyse). Dies würde erklären, warum der Übergang Typ A → PA selten ist (35,351,377,443). Für diese Überlegung spricht z.B. der Befund von Varis u.a. (415),

daß das Inzidenzalter des Typs A bei PA-Verwandten niedriger liegt und die Progression ihrer CG schneller erfolgt. Dadurch würde sich auch die familiäre Häufung der PA erklären.

2. Zur Corpus-at.G. muß(müssen) ein oder mehrere Faktor(en) hinzukommen, der/die die Entwicklung der PA bedingt(en). Dabei kommt vor allem der Intrinsic-Faktor-Antikörper als Ursache in Betracht. Auch dies würde die familiäre PA-Häufung erklären (familiäre Tendenz zur Autoantikörperbildung). Da die Menge der IF-Sekretion bereits bei normaler Mucosa großen individuellen Schwankungen unterworfen ist (7; Abb. 11), wäre auch eine (familiär bedingte) niedrige IF-Sekretion als Ursache dafür denkbar, daß nur ein Teil der Typ A-Gastritiden eine PA entwickelt.

Gesichert ist durch diese Verlaufsstudie von 0,5 - 5 Jahren von einer Typ A-Gruppe im Vergleich zu einer Typ B-Gruppe und einer Gruppe von Patienten mit intakter Magenschleimhaut, daß perniziöse Anaemien signifikant häufiger aus dem Typ A (Inzidenz 4,40%) als aus dem Typ B (Inzidenz 0,61%) hervorgehen. Darin wird die Verlaufsstudie von Strickland und Mackay (377) bestätigt und die Querschnittsuntersuchung von Villako (422), der bei den Typen A und B gleich viel perniziöse Anaemien fand, widerlegt. Im Gegensatz zur Untersuchung von Strickland und Mackay, die nur 40 Typ B-Patienten beobachteten, trat in dieser Longitudinalstudie, bei der 162 Typ B-Patienten ausgewertet werden konnten, auch beim Typ B eine perniziöse Anaemie auf. Dies zeigt, daß nicht nur der Typ A zur PA füh-

ren kann. Gleichzeitig deutet dies darauf hin, daß, evtl. neben anderen Faktoren, der Atrophie der Belegzellen mit Verminderung der IF-Sekretion eine bedeutende Rolle zukommt, da für die Genese der Typen A und B völlig andere Faktoren angeschuldigt werden (siehe Kapitel "Ätiologie"). Die häufigere Entwicklung der PA aus dem Typ A heraus erklärt auch, warum bei perniziösen Anaemien der Gastrinspiegel oft erhöht ist, häufig Belegzellantikörper (PCA) vorliegen und der Typ A in Familien von PA-Patienten aggregiert (siehe Kapitel "CG und perniziöse Anaemie"). Trotzdem darf der Typ B als PA-Verursacher nicht völlig außer acht gelassen werden. In der Gruppe "K-Typ B" trat zwar innerhalb von 0,5 - 5 Jahren Beobachtungszeit nur eine perniziöse Anaemie gegenüber 7 Fällen in der Gruppe "U-Typ A" auf, dafür ist der Typ B aber ca. viermal häufiger als der Typ A. Obwohl bei einer Patientin mit intakter Magenschleimhaut megaloblastische Veränderungen im Knochenmark auftraten, wird eine Genese der adulten PA aus der intakten Mucosa heraus abgelehnt. Die Gründe dafür wurden bereits genannt.

Normochrome Anaemien traten am häufigsten beim Typ B auf. Während die Inzidenz beim Typ A kaum geringer war (entsprechend kein statistischer Unterschied), entwickelten die Probanden mit intakter Mucosa etwa 50% weniger normochrome Anaemien (Tab. 13; Abb. 39). Die Unterschiede zwischen den beiden at.G.-Gruppen und der Gruppe "K-int." (insgesamt und nach Geschlechtern getrennt) sind jedoch noch nicht statistisch signifikant. Bei den hypochro-

men Anaemien entwickelten die Typ A-Patienten etwas mehr als doppelt so viele Anaemien dieser Art als die beiden anderen Gruppen. Auch dieser Unterschied ist statistisch noch nicht signifikant. Wie bereits für die hyperchromen Anaemien erklärt, sagt die Gesamthäufigkeit jedoch nur wenig über den Zusammenhang der Magen-erkrankungen mit diesen Anaemien aus. Die Häufigkeit der sicher auf der at.G. oder auf Magenerkrankungen, die im Rahmen der CG auftreten können, beruhenden normo- und hypochromen Anaemien zeigt Tabelle 13. Dies sind beim Typ B immerhin 17,39% der normo- und hypochromen Anaemien, beim Typ A dagegen nur 3,57% und in der Gruppe "K-int." nur 6,67%. Dieser Inzidenzunterschied des Typs B zu den beiden anderen Gruppen ist zwar bei den statistischen Berechnungen stets zu verzeichnen, der Unterschied ist jedoch nie signifikant. Mitverantwortlich dafür sind vor allem die sehr niedrigen absoluten Zahlen. Daher sind die Ergebnisse der geschlechtsgetrennten statistischen Gegenüberstellungen hier auch nicht zu verwerten.

Bei Zusammenfassung der sicheren und der möglichen (keine CG-unabhängige Erklärung aufdeckbar) CG-verursachten hypo- und normochromen Anaemien wiesen die Typen A und B doppelt so viele normochrome Anaemien als die K-int.-Gruppe auf (Tab. 14, Abb. 39). Bei den hypochromen Anaemien zeigte nur der Typ A eine größere Inzidenz als die K-int.-Gruppe (Tab. 14, Abb. 39). Statistisch signifikant ist zwar nur der Unterschied zwischen den männlichen Typ A-Patienten und den Probanden mit intakter Mucosa, dennoch zeigen

die errechneten X^2 -Werte einige interessante Punkte bzw. Tendenzen auf. Der Unterschied der Häufigkeit der normochromen Anaemien ist statistisch gesehen zwischen den beiden at.G.-Gruppen und der Gruppe "K-int." bereits zu "erkennen". Dabei ist die Differenz ausgeprägter beim Typ B vorhanden. Dies deutet darauf hin, daß die at.G. zu Blutungen und dadurch zu normochromen Anaemien führen kann. Betrachtet man die Ursachen der sicher durch die CG oder ihre assoziierten Magenkrankheiten hervorgerufenen normochromen Anaemien, so wird diese aus den statistischen Ergebnissen geschlossene Vermutung bestätigt. Bei dem Typ A-Patienten mit CG-ausgelöster normochromer Anaemie lag eine haemorrhagische Phase seiner at.G. mit diffusen Parenchymlutungen vor. Bei den drei Typ B-Patienten dieser Gruppe fand sich als Ursache der normochromen Anaemie einmal direkt die at.G. (Blutungsquelle Erosionen). Zweimal war die Ursache ein blutendes Magenulcus. Diese Befunde deuten an, daß das etwas häufigere Auftreten von normochromen Anaemien beim Typ B nicht auf einer größeren Blutungsneigung dieser at.G.-Form beruht, sondern auf der häufigeren Assoziation mit Ulcera (siehe Kapitel "4.6. Ulcus"). Die normochrome Anaemie bei einer Frau der K-int.-Gruppe, die, um Fehler zu vermeiden, als CG-verursacht bzw. als verursacht durch CG-assoziierte Magenerkrankungen in der statistischen Auswertung aufgenommen wurde, ist als zweifelhafter Fall zu betrachten. Die Ursache ihrer normochromen Anaemie waren gastroskopisch entdeckte chronische Erosionen des Antrums.

Erosionen gehören zwar zum Bild der chronischen Gastritis, chronische Erosionen in nicht entzündlich veränderter Schleimhaut werden aber von Krentz als ein Gastritis-unabhängiges Krankheitsbild betrachtet (230).

Bei den sicheren und möglichen CG-verursachten hypochromen Anaemien weist, wie erwähnt, nur der Typ A statistisch einen etwas größeren Unterschied zur Gruppe "K-int." auf. Neben der Möglichkeit, daß fortgesetzte, zum Teil sogar nur okkulte Blutungen zum Eisenmangel führen, wird hier vor allem eine gestörte Eisenresorption angeschuldigt (152,153,196,251). Der Typ A prädisponiert zwar durch seine zur Achlorhydrie und fehlender Proteolyse neigende Lokalisation zur Störung der Eisenresorption, diese Störung ist jedoch auch beim Typ B möglich (Abnahme der Säuresekretion im Rahmen der Expansion der Antrum-at.G. ins Corpus ventriculi). Einer der beobachteten Typ B-Patienten zeigte entsprechend auch eine Eisenresorptionsstörung, während dies bei keinem der Typ A-Patienten befundet ist. Auch fortgesetzte Blutungen aus dem Magen als Ursache einer hypochromen Anaemie sind natürlich beim Typ B mindestens genauso oft zu erwarten wie beim Typ A, da der Typ B, wie ermittelt, häufiger mit Blutungsanaemien einhergeht. So lag auch bei einem Typ B-Patienten, der eine hypochrome Anaemie entwickelte, ein blutendes Magenulcus vor. Der vorhandene Unterschied bezüglich der Zahl der sicheren oder möglichen CG-verursachten hypochromen Anaemien zwischen dem Typ A und dem Typ B sowie der feh-

lende Morbiditätsunterschied des Typs B zur K-int.-Gruppe wird daher auf die bereits erklärten Fehler der kleinen Zahl und der Selektion zurückgeführt. So ermittelten einige Autoren (310,377) auch Eisenmangelanaemien häufiger beim Typ B als beim Typ A.

4.4. Magencarcinom

Innerhalb der Beobachtungszeit von 0,5 - 5 Jahren entwickelten 5 von 474 beobachteten Patienten ein Magencarcinom (Ma.-CA). Ohne Ausnahme traten alle Magencarcinome nur bei Patienten auf, die an einer atrophischen Gastritis litten (Tab. 19). Dies bestätigt die Verlaufsbeobachtung von Siurala (350), der ebenfalls Magencarcinome nur bei Patienten mit at.G. entdeckte. Der beobachtete Inzidenzunterschied zwischen der at.G. bzw. den Typen A und B zur Kontrollgruppe mit intakter Mucosa ist statistisch jedoch noch nicht signifikant. Da die mittlere Übergangszeit der at.G. in das Magencarcinom bei Siurala 15 Jahre und bei Cheli (44) 8 Jahre betrug, kann man annehmen, daß bei verlängerter Beobachtungszeit der Unterschied noch deutlicher und damit signifikant wird.

Die Ma.-CA-Inzidenz beträgt beim Typ A 1,29%, beim Typ B 1,88% und für die Gesamt-at.G. damit 1,59% (Tab. 19). Die Inzidenzwerte in der Literatur angegebener anderer Longitudinalstudien liegen zwischen 0 und 12,5% (Tab. 6). In der Studie von Segal (336), die als einzige über ein noch größeres Patientenkollektiv als diese Dissertation verfügt, errechnete sich eine Inzidenz von 2,3%. Die etwas

geringere Inzidenzrate, die in dieser Arbeit ermittelt wurde, dürfte durch den kürzeren Beobachtungszeitraum bedingt sein. Dennoch ist aus diesen beiden Verlaufsbeobachtungen zu sehen, daß der Inzidenzwert von 12,9%, den Walker (423) ermittelte, ebenso zu hoch wie die 0% von z.B. Fairley (101) zu niedrig liegen. Ursächlich für diese beiden Extreme dürften sicherlich die zu geringe Anzahl der beobachteten Patienten und damit die Gefahr statistischer Fehler sein (Walker 40 Patienten, Fairley 32 Patienten). Interessant ist, daß zwar die Angaben über die absolute Ma.-CA-Inzidenz recht unterschiedlich sind, während sich die mit Hilfe der mittleren Beobachtungszeit daraus zu errechnende annuale Inzidenz relativ uniform darstellt. Läßt man die Studien ohne Ma.-CA außer acht, so schwanken die annualen Inzidenzen mit einer Ausnahme (2,57% bei 186) nur zwischen 0,27 und 0,83%. Die annuale Inzidenz dieser Untersuchung liegt mit 0,58% etwa in der Mitte. Die annuale Ma.-CA-Inzidenz der Gesamtbevölkerung Japans, dem Land mit der größten Ma.-CA-Morbidität, wird mit 0,1 - 0,5% angegeben (169,329). Die annuale Mortalität der BRD beträgt 0,04 gegenüber 0,09% in Japan (337). Daraus errechnet sich eine annuale Ma.-CA-Inzidenz für die BRD von 0,05 - 0,24%. Damit weist die at.G. aufgrund der ermittelten annualen Inzidenz von 0,58% ein um den Faktor 2,42 - 11,60fach, im Mittel 7,01fach, höheres Risiko auf, an einem Magen-carcinom zu erkranken als die Gesamtbevölkerung. Trotzdem kann die at.G. in ihrer Gesamtheit aufgrund ihrer im Vergleich zur Ma.-CA

riesigen Morbidität nur als präcanceröse Bedingung (per definitionem (431): Krankheit, auf deren Boden vermehrt maligne Neoplasien auftreten können) angesehen werden. Aussagen über die Wertigkeit der im Literaturkapitel "CG und Magencarcinom" angesprochenen "Brücken" (präcanceröse Läsionen, per definitionem: umschriebene, histologisch definierte Gewebsveränderung, bei der ein Malignom häufiger beobachtet wird) zwischen at.G. und Ma.-CA können nicht getroffen werden, da keine systematischen Verlaufsgastroskopien und morphologischen Vergleichsuntersuchungen erfolgten.

Wie allgemein beim Ma.-CA eine "Bevorzugung" des männlichen Geschlechtes zu verzeichnen ist (22,93,168,290,337), traten auch in dieser Studie mehr Magencarcinome bei Männern auf. Beim Typ A beträgt zwar das Verhältnis der absoluten geschlechtsspezifischen Häufigkeiten 1 : 1, da jedoch die Angaben von mehr Frauen auswertbar waren, ergab sich ein Verhältnis der relativen Häufigkeiten von 1 : 1,36 zu ungunsten der männlichen Patienten. Beim Typ B beträgt das Verhältnis sogar 1 : 2,45. Damit errechnet sich für die Gesamt-at.G. ein Verhältnis von 1 : 1,93, das genau dem von Segi (337) für die Gesamtbevölkerung der BRD angegebenen Verhältnis entspricht. Dies beweist erneut die Bedeutsamkeit der atrophischen Gastritis für die Genese des Magencarcinoms. Die Altersverteilung der Patienten, die an Magenkrebs erkrankten, zeigt Tabelle 19. Alle Patienten liegen im Bereich des Altersgipfels vom 65. - 74. Lebensjahr, das

Berndt (22) für das Magencarcinom angibt. Im Bereich dieser Altersstufen besteht auch die größte Morbidität an CG bzw. at.G. - ein weiterer Hinweis für den Zusammenhang CG - Ma.-CA.

Beim statistischen Vergleich der Ma.-CA-Inzidenzen zwischen dem Typ A und dem Typ B ergeben sich keine Unterschiede. Dies gilt sowohl für die Gesamtgruppen als auch für die geschlechtsspezifischen Inzidenzwerte. Dies deutet darauf hin, daß weniger ein bestimmter Gastritistyp als die at.G. an sich entscheidend ist. Dafür spricht auch die häufigere Ma.-CA-Lokalisation im Antrum ventriculi (22,263,290), was auch für die at.G. zutrifft (215,265,290, 296,339,364,377; eigene Arbeit; Tab. 8). Bei der PA, die stets (adulte Form) eine at.G. des Corpus ventriculi aufweist (81,222, 225,311), treten die Magencarcinome dagegen überwiegend in der Cor-pusschleimhaut auf (205,232,273,314,318,450). Die größere Bedeutung der at.G. an sich als einer der beiden Gastritistypen zeigen auch zwei andere Verlaufsuntersuchungen auf. Bei Stricklands 40 Typ B-Patienten traten 4 Ma.-CA auf, jedoch bei keinem der 30 Typ A-Patienten (377). Dagegen entwickelten 10 der 166 at.G.-Patienten von Siurala ein Ma.-CA (350). In dieser Studie war durch initiale Untersuchung nur des Corpus ventriculi und durch Aussonderung aller Ulcuspatienten (Typ B-assoziiert) eine starke Selektion zugunsten des Typs A durchgeführt worden. Dies zeigt auf, daß die fehlende Ma.-CA-Inzidenz bei Strickland 's und Mackay 's Typ A-Patienten nur auf deren nicht repräsentativen kleinen Zahl beruht. Zu-

sammenfassend kann damit gesagt werden, daß absolut gesehen aufgrund der größeren Typ B-Morbidität der größere Teil der Magencarcinome sich aus dem Typ B heraus entwickelt. Bezogen auf die Häufigkeit der einzelnen Gastritistypen entwickeln sich jedoch gleich viele Magencarcinome aus dem Typ B wie aus dem Typ A.

4.5. Gastrin-, Pepsinogenspiegel und Salzsäuresekretion

4.5.1. Gastrin- und Pepsinogenspiegel

Bei zwei Typ A-Patientinnen erfolgte zum Zeitpunkt der at.G.-Diagnose auch eine Gastrinuntersuchung. In beiden Fällen ergaben sich pathologisch erhöhte Werte. Dies bestätigt die Untersuchungsbefunde anderer Autoren, die ebenfalls beim Typ A eine Erhöhung des Gastrinspiegels feststellten (123,219,255,364,374,377). Da die Ursache des erhöhten Gastrinspiegels eine Unterbrechung des negativen Feedbacks (Gastrinfreisetzung → Salzsäurefreisetzung → Hemmung der Gastrinfreisetzung) ist (120,123,255,259,260,267,400), muß bei diesen Patientinnen eine Hypochlorhydrie mit einem PAO-Wert (stimulierte, maximale HCl-Sekretion) von weniger als 2,5 mval/h vorliegen. Der PAO-Wert von 2,5 mval/h (267) bzw. ein intraluminaler pH-Wert von mehr als 6,0 (120,209,259) soll die Grenze darstellen ab der die Störung des Regelkreises Gastrin-Säuresekretion-pH-Wert auftritt. Bestätigende Sekretionsmessungen liegen bei den beiden Patientinnen leider nicht vor. Unterstützend wirkt bei der Erhöhung des Gastrinspiegels eine im Zuge der Corpus-at.G. auftre-

tende pseudopylorische Metaplasie (69,255,302,326). Während bei einer dieser beiden Typ A-Patientinnen der Gastrinspiegel nur gerade noch im pathologisch erhöhten Bereich lag, wies die andere Patientin eine sehr starke Erhöhung auf. Die Ursache könnte in einer verschieden stark eingeschränkten Salzsäuresekretion liegen und damit in einem unterschiedlich stark ausgeprägtem Stimulationsreiz zur Gastrinfreisetzung. Daneben gibt es jedoch noch eine zweite, morphologisch begründete Erklärungsmöglichkeit. Vergleicht man die Histologien, die zum Zeitpunkt der Typ A-Diagnose und der Gastrinbestimmung vorlagen, so wies die Patientin mit der starken Erhöhung des Gastrinspiegels ein intaktes Antrum auf. Bei der Patientin mit der nur geringen Erhöhung in den pathologischen Bereich hinein lag dagegen eine Obg. im Antrum vor. Einige Autoren (266,267) konnten ermitteln, daß eine erhöhte Gastrininkretion nur auftritt, solange weniger als 50% der Antrumfläche gastritisch verändert ist. Neben der möglichen weniger stark eingeschränkten HCl-Sekretion bei der Patientin mit der geringergradigen Erhöhung des Gastrinspiegels kommt somit hier sicherlich der cardiopyloren Expansion ihrer Typ A-Gastritis eine Bedeutung zu.

Serumpepsinogenbestimmungen wurden bei keinem Patienten der drei Gruppen "U-Typ A", "K-Typ B" und "K-int." durchgeführt. Die These Samloffs u.a. (333; Kapitel "Enzymsekretion"), mit Pepsinogen I und II Gastritismarker in der Hand zu haben, kann daher nicht nachgeprüft werden. Doch auch falls sich die Befunde Samloffs bezüglich

des Verhaltens von Pepsinogen I und II bei CG des Corpus ventriculi bestätigen, können sie nie generelle Gastritismarker darstellen, da sie nur Aussagen über die Schleimhautmorphologie des Corpus ventriculi zulassen.

4.5.2. Säuresekretion

Säuresekreationsanalysen wurden in allen drei Gruppen durchgeführt. Bei zwei Typ A-Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose der Corpus-at.G. auch eine Bestimmung der HCl-Sekretion erfolgte, lag einmal eine Subacidität und einmal eine Achlorhydrie vor. Dies bestätigt, daß der Typ A durch seine primäre Affektion des Corpus ventriculi und damit auch der HCl-sezierenden Belegzellen zur Achlorhydrie prädisponiert (255,264,267, 377). In der Anamnese berichtete eine Typ A-Patientin, daß bei ihr eine Hypochlorhydrie vorliege. Wann hier eine Untersuchung und welcher Art durchgeführt wurde, ist unbekannt. Immerhin zeigt dies doch, daß im Zuge der Entwicklung der Corpus-CG zur at.G. hin ein langsamer Abfall der Säuresekretion hin zur Achlorhydrie erfolgt.

Eine Hypochlorhydrie ergab die Säuresekreationsanalyse bei drei Typ B-Patientinnen zum Zeitpunkt der Typ B-Diagnose. Alle diese drei Typ B-Patientinnen wiesen eine Oberflächengastritis (Obg.) des Corpus ventriculi auf. Diese Oberflächengastritis stellt die Ursache der verminderten Säuresekretion dar (Abb. 9). Krentz (226, 227) stellte so bei Dickenmessungen der Magenschleimhaut bereits

bei der Obg. des Corpus ventriculi eine Verminderung des Stratum glandulare fest. Aufgrund der relativ ausgeprägten Verminderung, die für die Obg. normalerweise noch nicht charakteristisch ist (29,81,142,222,290,319), liegen in nicht biopsierten Bereichen des Corpus ventriculi bei den erwähnten Typ B-Patientinnen vermutlich schon stärkere Veränderungen an der Drüsenschicht vor (Oberflächengastritis mit beginnender Atrophie). Bei zwei weiteren Typ B-Patienten (ein Mann, eine Frau) wird das Vorliegen einer Achlorhydrie angegeben. Während bei der Patientin das Untersuchungsdatum unbekannt ist, wurde der Typ B-Patient bereits 1971, 9 Jahre vor der Typ B-Diagnose, untersucht. Bei beiden Patienten lag zwar eine Corpus-Obg. vor, diese geht jedoch noch nicht mit einer Achlorhydrie einher (29,81,142,222,290,319; Abb. 9). Vielmehr dürfte es sich hier um Fälle von sog. "funktionellen Achylien" handeln. Dieser Begriff geht auf Henning (165) zurück und bezeichnet Patienten, bei denen Ergebnis der Säuresekreptionsanalyse und der histologischen Magenschleimhautuntersuchung nicht korrelieren. Die Achlorhydrie, die eine andere Typ B-Patientin nach eigenen Angaben seit 20 Jahren aufweist, kann ebenfalls nur als "funktionelle Achylie" erklärt werden. Daneben könnte von der Patientin natürlich auch der Begriff der Säurelosigkeit mißverstanden worden sein.

Röntgenologisch wurde bei einer Typ B-Patientin eine mäßige Hypersekretion gesehen. Dies kann im Zusammenhang mit der Corpus-Obg. des Patienten und einer möglichen verminderten HCl-Sekretion

stehen. Dieser Zusammenhang Obg. im Corpus ventriculi mit Hypochlorhydrie und verstärktem Nüchternsekret wird von Hafter u.a. (142) angegeben. Andererseits könnte es sich aber auch um eine verstärkte Sekretion von Schleim, Flüssigkeit und Salzsäure handeln, da die Obg. im Mittel zwar zur Verminderung der Säuresekretion führt, im Einzelfall aber auch mit einer vermehrten HCl-Sekretion einhergehen kann (81; Abb. 9). Für diese Möglichkeit spricht vor allem das häufige Vorliegen von Ulcera duodeni bei den untersuchten Typ B-Patienten (siehe Kapitel "Ulcus").

Eine Hypersekretion wurde röntgenologisch auch bei zwei männlichen Probanden der Gruppe "K-int." diagnostiziert. Während das Datum der einen Röntgenuntersuchung unbekannt ist, erfolgte die zweite im Rahmen der Untersuchungsreihe, in der auch die Gastroskopie durchgeführt wurde. Als Ursache kommt in erster Linie eine vegetativ stigmatisierte Hypersekretion von Schleim, Flüssigkeit und Salzsäure in Frage. Auch hierauf deutet wiederum die noch zu besprechende Ulcus duodeni-Häufigkeit hin.

Eine Probandin mit intakter Magenschleimhaut wies bei einer Säuresekretionsanalyse, die zum selben Zeitpunkt wie die Gastroskopie erfolgte, eine ausgeprägte Hypochlorhydrie auf. Aufgrund der intakten Corpusmucosa muß es sich hier wiederum um eine "funktionelle Achylie" handeln. Da das Sekretvolumen normal war, ist es besser, von einer "funktionellen Achlorhydrie" als von einer "funktionellen Achylie" zu sprechen. Da die Intrinsic Factor-Sekretion bei diesen

Patienten normal ist, kann es sich nur um eine partielle Sekretionsstörung handeln.

Zusammengefaßt kann man damit aus den Säuresekreptionsanalysen folgende Schlüsse ziehen:

- Der Typ A geht mit starker Verminderung der Säuresekretion einher, häufig bis hin zur Achlorhydrie;
- der Typ B kann über Expansion der CG ins Corpus ventriculi ebenfalls zur Verminderung der Säuresekretion führen;
- eine Achlorhydrie beim Typ B, der im Zuge der Expansion noch nicht zur at.G. im Corpus ventriculi geführt hat, ist Folge einer sog. "funktionellen Achlorhydrie" und nicht morphologisch bedingt;
- ebenso sind die Hypo- und Achlorhydrien bei Patienten mit intakter Mucosa nicht durch Zerstörung von Belegzellen verursacht und damit funktioneller Genese; möglicherweise sind sie durch einen partiellen Synthese- oder Sekretionsblock verursacht;
- beim Typ B treten auch Hypersekretionen auf, da primär nur das Antrum ventriculi durch die gastritisch-atrophischen Veränderungen betroffen wird;
- bei intakter Mucosa ist eher mit Beschwerden durch Hypersekretion als mit Beschwerden durch verminderte Sekretion zu rechnen.

4.6. Ulcus

4.6.1. Ulcus ventriculi

Ulcera ventriculi traten in allen drei Gruppen sowohl vor der zur

Diagnose führenden Gastroskopie als auch während der Untersuchung auf (Tab. 20 - 22). Die Inzidenz beim Typ B ist dabei rund viermal größer (statistisch signifikant) als die beim Typ A und in der Kontrollgruppe mit intakter Magenschleimhaut. Ebenso ist die Gesamtulcushäufigkeit und Gesamthäufigkeit von *Ulcera ventriculi* (Tab. 20) statistisch signifikant größer in der Gruppe "K-Typ B" als in den Gruppen "U-Typ A" und "K-int.". Dies gilt sowohl für die Gesamtgruppen als auch für die geschlechtsgetrennten Morbiditätsraten. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen anderer Untersucher (46,89,146,229,252,314,334,361,418) überein, die ebenfalls eine Assoziation des *Ulcus ventriculi* (U.v.) mit dem Typ B sahen.

Insgesamt lagen beim Typ A nur 17,78% der ab einschließ-lich des Diagnosedatums bis zum Ende der Beobachtungszeit vorgelegenen *Ulcera ventriculi* vor, beim Typ B dagegen 75,56% (Abb. 40). Die U.v.-Morbidität in der Gruppe "U-Typ A" betrug dabei 5% (Tab. 21). Insgesamt dürfte die U.v.-Morbidität beim Typ A noch etwas höher liegen, da in die Untersuchungsgruppe Typ A-Patienten mit einem U.v. nicht aufgenommen wurden, um die Gefahr eines fehlerhaften "Einschleichens" einer Typ B-Gastritis oder einer diffusen at.G. zu vermeiden. Umgekehrt dürfte der Anteil des Typs A an den atrophischen Gastritiden mit U.v. eher niedriger als die 17,78% liegen. Der Grund dafür ist, daß auch in der Gruppe der diffusen atrophischen Gastritiden und in der n.k.-Gruppe *Ulcera ventriculi* vorkommen. Wie im Kapitel "Häufigkeit" dargestellt, ist jedoch ein

Großteil der n.k.-Patienten dem Typ B zuzurechnen und der größere Teil der diffusen atrophischen Gastritiden aus dem Typ B heraus entstanden. So ermittelte Stadelmann (361) bei stufenbiopsischen Untersuchungen bei U.v.-Patienten einen Typ A auch nur in 13% der Fälle.

Beim Vergleich der U.v.-Morbidität zwischen den Gruppen "U-Typ A" und "K-int." war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Dennoch kann man aus den Morbiditäts-, Inzidenz- und X^2 -Werten einige Schlüsse ziehen: Das Magengeschwür tritt zwar nicht viel, aber zumindest doch häufiger auch beim Typ A als bei intakter Cor-pusschleimhaut auf. Dies zeigt auf, daß die CG einen prädisponierenden Faktor für die Ulcuse Entstehung darstellt. Da die Säure- und Pepsinsekretion beim Typ A erniedrigt ist, kann es sich hierbei nur um eine Schwächung der protektiven Faktoren handeln. In Frage kommen vor allem eine verminderte Schleimbildung und eine Zerstörung der Integrität der Mucosabarriere (siehe dazu auch Literaturkapitel "Morphologie" und "Schleimsekretion"). Detailliertere Angaben, die bei zwei U.v.-Patienten mit intakter Mucosa vorliegen, bestätigen die Korrelation CG - U.v.: Ein Ulcus ventriculi in der K-int.-Gruppe war iatrogen medikamentös bedingt, ein anderes U.v. lag präpylo-risch. Die präpylorischen Ulcera ventriculi sind pathogenetisch (hohe Säuresekretion (Abb. 21); CG inkonstant) jedoch den Ulcera duodeni hinzuzurechnen (46,130,253). Vernachlässigt man daher diese beiden Ulcera in der Berechnung, so ergibt sich ein X^2 -Wert zwi-

schen den Gruppen "U-Typ A" und "K-int.", der praktisch als signifikant zu betrachten ist ($\chi^2=3,83$ bei Signifikanzgrenzwert 3,84). Der statistisch signifikante U.v.-Morbiditätsunterschied zwischen "U-Typ A" und "K-int." für das männliche Geschlecht bei gleichzeitigem Vorliegen keines statistischen Unterschiedes des weiblichen Geschlechtes dieser beiden Gruppen zeigt auf, daß diese Diskrepanz auf den geringen absoluten geschlechtsgetrennten U.v.-Häufigkeiten bei Typ A- und K-int.-Patienten beruhen (Fehler der kleinen Zahl) und somit ohne Bedeutung ist.

Wie eingangs dieses Kapitels erwähnt, treten *Ulcera ventriculi* beim Typ B signifikant häufiger als beim Typ A auf. Da jedoch die morphologischen Veränderungen bei beiden at.G.-Formen als identisch anzusehen sind, muß diese Häufung andere Gründe als histopathologische Ursachen haben. Da die at.G., wie gesagt, die protektiven Schutzmechanismen vermindert, ist eine Verstärkung der aggressiven Faktoren anzunehmen. Die Hauptursache dürfte die viel stärkere und konstantere Einschränkung der HCl- und Pepsinsekretion beim Typ A im Vergleich zum Typ B sein. Dafür spricht, daß die U.v.-Patienten in der Untersuchung von Stadelmann (361) nie eine Achlorhydrie aufwiesen; ferner der Befund, daß distal des Magengeschwürs meist entzündlich veränderte Schleimhaut und proximal säureproduzierende Schleimhaut zu finden ist (360). Ein zweiter aggressiver Faktor, der die größere U.v.-Morbidität beim Typ B gegenüber dem Typ A mitbedingen könnte, ist der Reflux von Gallensäuren-enthaltendem Duo-

denalinhalt, der beim Typ B oftmals zu verzeichnen ist (50) und für diesen auch als pathogenetisch wirksamer Faktor angesehen wird. Diese These wird durch den Therapieversuch Hoskins (172) bekräftigt, der durch Gabe von Metoclopramid, das die Peristaltik im Antrum fördert und damit den Gallereflux vermindert, die Ulcusheilung beschleunigen konnte.

Das allgemein bekannte Überwiegen des männlichen Geschlechts bei der U.v.-Morbidität (z.B. 81,93,130) war in den Gruppen "U-Typ A" und "K-Typ B" zu verzeichnen (Tab. 21,22, Abb. 40). Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Berechnet man den Geschlechtsunterschied beim Typ B einmal für alle Ulcera ventriculi, d.h. auch für diejenigen, die vor der at.G.-Genese aufgetreten sind, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Dies deutet an, daß die at.G. zu einer so starken Störung der die Mucosa schützenden Faktoren führt, daß der hormonelle "Vorteil" der Frauen nicht mehr so stark zum Tragen kommt wie das z.B. bei der Obg. noch der Fall sein dürfte. Außerdem sind die at.G.-Patienten zumeist schon älter (Tab. 22), so daß der hohe schützende Spiegel an weiblichen Sexualhormonen bei vielen at.G.-Patientinnen nicht mehr gegeben ist. In der Gruppe "K-int." fand sich kein Überwiegen der Männer beim Ulcus ventriculi, vielmehr ein eher umgekehrtes Verhältnis. Dieser Aspekt wird im Zusammenhang mit dem Ulcus duodeni diskutiert werden.

4.6.2. Ulcus duodeni

Ulcera duodeni traten vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Ende der Studiendauer nur bei Typ B-Patienten und bei Probanden mit intakter Mucosa auf (Tab. 21, Abb. 40). Dies bestätigt die Befunde anderer Untersucher, die beim Ulcus duodeni (U.d.), falls überhaupt eine CG vorhanden war, nur in Ausnahmefällen eine Corpus-CG fanden (130,201,204,234,360).

Die größere U.d.-Inzidenz bei intakter Corpusmucosa gegenüber dem Typ A ist statistisch signifikant. Dies trifft jedoch nur für die Gegenüberstellung der Gesamtgruppen und noch nicht für die geschlechtsgetrennten Inzidenzwerte zu. Dies ist aber mit Sicherheit auf die nach Trennung der Geschlechter verbleibenden zu kleinen absoluten U.d.-Häufigkeiten zurückzuführen. Das seltene Vorkommen von Ulcera duodeni beim Typ A beweist die besondere Bedeutsamkeit hoher oder erhöhter Säuresekretionswerte für die Genese des Ulcus duodeni. Entsprechend finden sich beim U.d. nur sehr selten Belegzellantikörper (321), die ein Epiphänomen der Belegzellzerstörung im Rahmen der Corpus-CG bzw. -at.G. darstellen (Kapitel "Immunologie"). Vielmehr tritt beim U.d. öfter eine Vermehrung der Belegzellmasse in Erscheinung (360,386). Die Tatsache, daß die im Zuge der Corpus-at.G. auftretende Verminderung der Säuresekretion entscheidend für das seltene Vorliegen eines U.d. beim Typ A ist, erkennt man auch an einem weiteren erhobenen Befund. An einem Ulcus duodeni waren im Laufe ihres Lebens auch 4 Typ A-Patienten erkrankt.

Diese Erkrankungen lagen jedoch konstant vor der at.G.-Diagnose. Eine Obg. des Corpus ventriculi kann aber noch mit erhöhter Säuresekretion einhergehen (29,81,142,222,290,319; Abb. 9).

Die Bedeutung der Säuresekretion dürfte auch der Grund sein, warum Typ B-Patienten signifikant mehr Ulcera duodeni aufweisen als Typ A-Patienten (Abb. 40); denn beim nicht expandierten Typ B liegt im Corpus ventriculi "bestenfalls" eine Oberflächengastritis vor. Beim Vergleich der U.d.-Morbidität des Typs B mit der Gruppe mit intakter Mucosa ergibt sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Duodenalgeschwüren beim Typ B. Dieser Befund steht im Gegensatz zu Befunden anderer Untersucher, die beim U.d. eine CG nur inkonstant fanden (159,204,224). Diese Diskrepanz wird auf zwei Gründe zurückgeführt. Erstens wurden primär in die K-int.-Kontrollgruppe nur Patienten aufgenommen, die neben einer intakten Magenschleimhaut auch keine mit dem Magen in Zusammenhang stehenden Erkrankungen, wie z.B. Refluxösophagitis oder eben Ulcera duodeni, aufwiesen. Zweitens war mindestens eines der drei Ulcera ventriculi, die in der K-int.-Gruppe im Zeitraum Diagnosedatum (einschließlich) bis Studienende zu verzeichnen waren, präpylorisch lokalisiert. Präpylorische Ulcera ventriculi sind jedoch wie Ulcera duodeni zu bewerten (46,130,253).

Geschlechtsdifferenzen lagen bezüglich der U.d.-Morbidität in keiner der drei Untersuchungsgruppen vor. Dies unterstützt die These, daß in der Genese des Ulcus duodeni-Leidens der Ver-

stärkung der aggressiven Faktoren (HCl) eine größere Bedeutung als einer Verminderung defensiver Faktoren, was durch weibliche Sexualhormone auf eine wie immer geartete Weise abgeschwächt wird, zukommt. Diese fehlende Geschlechtsdifferenz beim U.d.-Leiden und damit sicher auch beim verwandten Leiden an präpylorischen Magengeschwüren könnte der Grund sein, warum bei den Ulcera ventriculi (darunter zumindest ein pU.v.), die in der Gruppe "K-int." vorlagen, keine Geschlechtsdifferenz zu verzeichnen war.

Die Altersverteilung der Ulcera duodeni (Tab. 22) zeigt auf, daß das U.d.-Leiden im allgemeinen schon etwas früher als das U.v.-Leiden beginnt (Hypersekretion in jedem Alter möglich; CG mit Schwächung der protektiven Faktoren im höheren Alter häufiger). Aus der Tabelle geht weiter hervor, daß Ulcera duodeni keine besondere Altersdisposition aufweisen, sondern bis ins hohe Alter hinein auftreten können.

4.7. Weitere Erkrankungen

Die Häufigkeit der in den einzelnen Untersuchungsgruppen vorgelegenen Krankheiten zeigt Tabelle 23. Zur besseren Übersichtlichkeit und Auswertung sind die einzelnen Krankheiten dabei in 19 Gruppen zusammengefaßt. Entsprechend dem Verhalten der Gesamtbevölkerung zeigen auch die drei untersuchten Patientengruppen am häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Häufig vorliegende Krankheiten sind auch Endokrinopathien (vor allem Schilddrüsenerkrankungen und Dia-

betes mellitus), Magen-Darm-Erkrankungen, orthopädische Krankheiten (vor allem degenerative Leiden) und urologische Krankheiten (vor allem Prostataadenomyomatose und Harnwegsinfekte). Die relativ große Morbidität an diesen Erkrankungen ist auf das hohe Durchschnittsalter der Patientengruppen zurückzuführen, worauf insbesondere Krankheiten wie z.B. Altersdiabetes, degenerative Leiden, Prostatahyperplasie, AVK, KHK usw. hinweisen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die häufiger mit einer CG einhergehen sollen, sind vor allem Leber-, Gallenwegs- und Pankreaskrankheiten (81,134,138,141,204,229,388,389). Absolute und relative Morbidität der drei Gruppen an diesen Erkrankungen zeigen die Tabellen 23 und 24. Leber- und Gallenwegserkrankungen finden sich tatsächlich häufiger in den beiden at.G.-Gruppen. Die Morbidität an Pankreaskrankheiten ist in allen drei Gruppen sehr niedrig, in der Gruppe "K-int." dabei am größten. Statistisch signifikant ist nur das häufigere Vorliegen von Leberkrankheiten zwischen den männlichen Typ A-Patienten und den Männern der Gruppe mit intakter Mucosa. Etwas größere, jedoch nicht signifikante, Morbiditätsunterschiede bestehen auch zwischen den Gruppen "K-Typ B" und "K-int.". Kein Unterschied in der Häufigkeit der Erkrankung an Leberleiden besteht dagegen zwischen dem Typ A und dem Typ B. Daraus kann man folgern, daß Leberkrankheiten durchaus etwas häufiger mit der at.G. assoziiert sein könnten. Sicherlich abzulehnen ist aber ein Zusammenhang zwischen allen Leberkrankheiten und der CG.

Vermutet wird der Zusammenhang vor allem mit der Lebercirrhose (204,388,389; Gründe Kapitel "endogene Faktoren"). Lebercirrhosen traten tatsächlich nur beim Typ A (2) und B (2) auf, der Unterschied zu "K-int." ist aber, wie die geringen absoluten Häufigkeiten erwarten lassen, nicht signifikant. Um gesicherte Aussagen zu diesem Thema machen zu können, müßte daher von mehr gesicherten Leberkrankheiten bzw. Lebercirrhosen ausgegangen werden und beobachtet werden, wie viele Gastritiden vorliegen bzw. auftreten. Gleichzeitig ist aus den vorhandenen Daten aber auch abzulesen, daß die sog. "Begleitgastritiden" (CG als Folge einer anderen Krankheit, die durch Therapie der Krankheit verschwindet) nur einen sehr kleinen Bruchteil der Gesamtgastritiden ausmachen.

Bei den Gallenwegserkrankungen errechnet sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Etwas größere Abweichungen der Morbidität sind nur zwischen dem Typ A und den beiden anderen Gruppen zu verzeichnen. Zwischen dem Typ B und Leuten mit intakter Mucosa besteht keine Differenz der Erkrankungshäufigkeit. Auch nach Aufschlüsselung der Gallenwegskrankheiten in Entzündung und Steinleiden ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Bei den Entzündungen von Gallenblase und -wegen findet sich zwischen dem Typ A und dem Typ B keine Differenz der Morbidität. Zwischen dem Typ B und der K-int.-Gruppe sowie besonders zwischen dem Typ A und der K-int.-Gruppe ergeben sich größere, wenn auch bei weitem noch nicht signifikante Häufigkeitsunterschiede. Möglicherweise könnte daher

die at.G., insbesondere aber der Typ A, über Achlorhydrie und Veränderungen bzw. Vermehrung der Bakterienbesiedlung im Magen-Darm-Kanal gehäuft zu Entzündungen des Gallenwegssystems führen, wie dies Koelsch (138) annimmt. Sichere Aussagen sind aufgrund der geringen absoluten Häufigkeiten und der nicht signifikanten χ^2 -Werte jedoch nicht möglich. Beim Steinleiden ergibt die Errechnung der χ^2 -Werte nur zufällig bedingte Unterschiede der Morbiditätsraten.

Bei der Morbidität an Pankreaskrankheiten ergeben sich statistisch keine Unterschiede. Dies ist aufgrund der sehr geringen absoluten Häufigkeiten (Tab. 24) dieser Erkrankungen in den drei Gruppen auch gar nicht zu erwarten. Aussagen über eine Häufung von chronischen Gastritiden bei Pankreaskrankheiten, wie sie z.B. Joske u.a. (204) angeben, sind daher im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich. Hierzu müßte wiederum eine Untersuchung durchgeführt werden, die entweder von einem größeren Kollektiv von CG-Patienten, und nicht nur von at.G.-Patienten, und/oder von einer größeren Zahl von Patienten mit Pankreasleiden ausgeht.

Schilddrüsenkrankheiten (Tab. 24) finden sich bei den Probanden mit intakter Magenschleimhaut am häufigsten, am seltensten beim Typ A. Die Morbiditätsdifferenz zwischen den Typ A-Patientinnen und den Frauen der K-int.-Gruppe ist sogar statistisch signifikant, alle anderen Unterschiede nicht. Eine Koinzidenz aller Arten von Schilddrüsenerkrankungen, wie ihn einige Autoren angeben (16,185), mit

der CG ist daher sicherlich nicht richtig. Nach Abzug der autonomen Adenome, für die in der Literatur in der Regel keine Beziehung zur CG angegeben wird, und der Strumata ergibt sich kein Morbiditätsunterschied mehr zwischen den drei Gruppen. Für die Struma sehen nur Irvine u.a. (192) einen Zusammenhang bzw. eine Koinzidenz mit der CG. Diese Koinzidenz ist jedoch sicher mehr zufällig aufgrund der großen CG- und Strumamorbidität, da die "einfache" Struma exogen durch Jodmangel bedingt ist und damit sicherlich kein endogen-genetischer Zusammenhang mit der CG besteht. Wenn eine Beziehung zwischen Struma und CG besteht, sind daher dafür sicherlich nicht die Jodmangelstrumata (größter Teil der Strumata), sondern autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, die mit einer Schilddrüsenvergrößerung einhergehen, verantwortlich - z.B. der Morbus Hashimoto (402) oder der Morbus Basedow (81,261). Erkrankungen an einem M. Hashimoto sind jedoch in keiner Gruppe, ein M. Basedow bei einer Typ A-Patientin zu verzeichnen.

Auch die statistische Berechnung der Unterschiede zwischen den zusammengefaßten Häufigkeiten von Hyperthyreose, Morbus Basedow, Morbus Addison und Sjögren-Syndrom, die alle bei der CG bzw. dem Typ A häufiger vorkommen sollen (81,138,188,261,356,442), ergibt keine Unterschiede in den drei Gruppen. Vernachlässigt man jedoch die Hyperthyreosen, die sowohl durch ein autonomes Adenom als auch durch eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung hervorgerufen worden sein können, so ergeben sich zwischen dem Typ A und den beiden ande-

ren Gruppen bezüglich der Morbidität der drei anderen Autoimmunerkrankungen nahezu signifikante Unterschiede. Da diese drei Autoimmunerkrankungen alle nur bei Typ A-Patientinnen aufgetreten sind (Morbus Basedow und Morbus Addison dabei bei der gleichen Patientin), liegen zwischen den männlichen Morbiditätsraten der drei Gruppen natürlich keine statistischen Unterschiede vor. Interessant ist, daß nicht nur bei den CG-assoziierten Autoimmunerkrankungen und der perniziösen Anaemie eine "Bevorzugung" des weiblichen Geschlechtes vorliegt, sondern auch beim Typ A wie die Untersuchung zur Häufigkeit der Gastritistypen im Rahmen dieser Dissertation zeigen konnte. Weiterhin kann man aus der trotz allem geringen Morbidität der Typ A-Patienten an diesen Erkrankungen ableiten, daß die Koinzidenz von 60% mit diesen Krankheiten, die Strickland und Mackay (377) für den Typ A angeben, sicherlich zu hoch liegt.

Diabetes mellitus-Erkrankungen (klinisch und latent) (Tab. 24) traten bei männlichen Typ A-Patienten signifikant häufiger als bei männlichen Typ B-Patienten in Erscheinung. Alle anderen Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Bei allen Erkrankungen handelt es sich um die Form des Altersdiabetes. Korreliert mit dem Typ A ist jedoch nur der juvenile Insulinmangel-Diabetes mellitus (5,108,190,406). Da auch bei den Gesamtgruppen und den Frauen zwischen den Typen A und B im Gegensatz zu den Männern und ebenso zwischen den beiden at.G.-Gruppen und der Gruppe "K-int." keine statistisch signifikante Differenz der Morbiditätsraten vorliegt, sind

Altersdiabetes und at.G. als voneinander unabhängige Erkrankungen zu werten.

4.8. Mortalität

Im Verlaufe der Studiendauer von 0,5 - 5 Jahren verstarben 29 Patienten; im einzelnen 11 Patienten aus der Gruppe "U-Typ A" (4 Frauen/7 Männer), 12 aus der Gruppe "K-Typ B" (je 6 Frauen und Männer) und 6 aus der Gruppe "K-int." (4 Frauen/2 Männer) (Tab. 11). Keine Gruppe weist eine signifikant höhere Mortalität auf. Auch unter Berücksichtigung nur derjenigen Todesursachen, die im Zusammenhang mit dem Magen bzw. der at.G. (je zweimal Tod durch Magencarcinom bei den Typen A und B) stehen, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede der Mortalität in den drei Gruppen. Dabei war die Differenz der Sterberaten zwischen dem Typ A und dem Typ B gleich Null. Zwischen den beiden at.G.-Gruppen und der Gruppe der Probanden mit intakter Magenschleimhaut errechnen sich erhöhte, aber nicht signifikante χ^2 -Werte. Die Altersverteilung der Verstorbenen zeigt die Tabelle 11. Daraus ist ersichtlich, daß die Mortalität erwartungsgemäß mit steigendem Alter zunimmt. Besondere Differenzen der Altersverteilung der Verstorbenen sind zwischen den Gruppen nicht erkennbar.

Die atrophische Gastritis hat damit also keinen bedeutenden Einfluß auf die Lebenserwartung der Patienten. Sie erhöht jedoch den Anteil der Magenerkrankungen, insbesondere des Magencarcinoms, an

der Gesamtheit der Todesursachen.

4.9. Familienanamnese

Der Punkt Familienanamnese stellt nur ein begleitendes "Fallobst" der Gesamtuntersuchung dar. Anspruch auf Vollständigkeit beansprucht dieser Punkt nicht, da die einzelnen Patienten nicht persönlich angeschrieben wurden. Ein Häufigkeitsvergleich ist ebenfalls sinnlos, da die genauen Zahlen der jeweils überblickten Verwandten 1. Grades nicht bekannt sind und außerdem bei dem Großteil der niedergelassenen Ärzte zumeist nur ein kleiner Teil der Verwandten 1. Grades in Behandlung steht.

Magencarcinome liegen in der Verwandtschaft von Patienten aller drei Gruppen vor (Tab. 25). Beim Typ A fanden sich sechs solche Familien. Dabei waren zweimal Verwandte 2. Grades (Großeltern) erkrankt. Ebenfalls zweimal hatten sogar zwei Verwandte ein Ma.-CA entwickelt. Beim Typ B hatten drei Patientinnen eine Familienanamnese mit Magenkrebs, wobei es sich jeweils um Verwandte 1. Grades handelt (Tab. 25). Bei einer dieser Patientinnen ist zudem die Mutter bei einer Magenoperation gestorben. Der Grund dieser Operation ist aber unbekannt. Diese familienanamnestischen Befunde liefern einen bestätigenden Hinweis für die Ergebnisse gezielter Familienuntersuchungen, in denen eine erhöhte Morbidität von Ma.-CA bei CG-, insbesondere Typ A-Verwandten, gefunden wurde (412,439). Allerdings weisen auch 2 Probanden mit intakter Mucosa Verwandte auf, die

in ihrem Leben an einem Magencarcinom erkrankt waren. In einem Fall hatten sogar Vater und Mutter ein Ma.-CA entwickelt (Tab. 25). Ob bei diesen Verwandten auch eine atrophische Gastritis vorgelegen hat, ist nicht bekannt. Möglicherweise lag bei diesen Patienten auch ein diffuser Typ des Magencarcinoms vor, der öfter auch in nicht gastritisch veränderter Mucosa auftritt (61,97,233,237,318, 364). Umgekehrt ist es aber gerade dieser Typ, der auf familiärer Ebene mit der CG korreliert ist (20,179 - 181,210). Varis u.a. (212) vermuten, daß der DT heterogen zusammengesetzt ist. Nur die Subgruppe, die auf familiärer und individueller Ebene mit der CG korreliert ist, führt dann zur Korrelation der Gesamt-DT-Gruppe und der CG auf familiärer Ebene. Eine eingehendere Auseinandersetzung mit dieser These ist leider nicht möglich, da Angaben über Typ und Lokalisation der Magencarcinome nicht vorliegen.

Ihamäki u.a. (181) geben an, daß bei Verwandten von Patienten mit Magencarcinom bzw. DT schwere at.G.-Stadien bereits früher auftreten. Dies kann aus der Altersverteilung der at.G.-Patienten dieser Studie mit Ma.-CA in der Verwandtschaft nicht ohne weiteres bestätigt werden. Die Tabelle 25 zeigt vielmehr, daß alle diese Patienten in den drei Altersklassen mit der größten at.G.-Häufigkeit liegen (51-60J, 61-70J, >70J). Bei zwei an Magencarcinom erkrankten Verwandten von at.G.-Patienten liegen die Angaben über das Manifestationsalter vor. Sie liegen mit 58 und 69 Jahren im bzw. kurz unterhalb des Häufigkeitsgipfels von 69 - 74 Jahren (22,221,290).

Es ist daher wahrscheinlicher, daß es sich um den intestinalen Typ handelt, da der DT bei jüngeren Patienten als der IT auftritt (20,237). Da umgekehrt die at.G.-Typen, insbesondere der Typ A, zur familiären Aggregation neigen (126,178,356,410,416,418,442), ist es möglich, daß sich bei diesen Patienten ein IT auf dem Boden einer at.G. entwickelt hat. Diese spekulativen Befunde liefern gleichzeitig auch wiederum einen Hinweis für die Bedeutsamkeit der at.G. in der Genese des Magencarcinoms.

Bei der Durcharbeitung von Krankenblättern fanden sich Angaben über eine perniziöse Anaemie bei einem Sohn einer Typ B-Patientin. Trotz der Zuhilfenahme der Krankenunterlagen eines anderen niedergelassenen Arztes über diesen Sohn konnte sich jedoch weder ein bestätigendes Blutbild noch Aussagen über mögliche PA-Diagnoseuntersuchungen finden. Diese perniziöse Anaemie ist daher als fragwürdig zu betrachten; um so mehr, da der Sohn erst 29 Jahre alt ist. In diesem Alter tritt jedoch eine adulte, auf der at.G. beruhende PA nur extrem selten auf (419). Ansonsten fanden sich keine Angaben über das Vorliegen perniziöser Anaemien in der Verwandtschaft. Dies trifft auch für die Gruppe "U-Typ A" zu, obwohl bei ihr, wie diese Dissertation zeigen konnte, gehäuft perniziöse Anaemien auftreten und in der Literatur eine familiäre Aggregation von Typ A-Patienten und PA-Patienten angegeben wird (353,413,414,418).

Aussagen über eine familiäre Häufung der Gastritistypen sind nicht möglich, da entsprechende Angaben in keinem Krankenblatt und keinem

zurückgesandten Fragebogen gemacht wurden.

Das Vorliegen von *Ulcera ventriculi* in der Verwandtschaft ist bei zwei at.G.-Patienten bekannt, dabei handelt es sich um einen Typ A- und um einen Typ B-Patienten (Vater). Beim Typ A-Patienten, der bei der Befragung zur Familienanamnese therapierefraktäre *Ulcera ventriculi* angab, ist der Verwandtschaftsgrad nicht bekannt. Trotz des sehr begrenzten Umfanges des Materials sind jedoch zwei, die Ergebnisse der Auswertung der Frage nach Ulcuserkrankung bestätigende Befunde möglich. Erstens zeigt sich auch hier, daß *Ulcera ventriculi* hauptsächlich im Zusammenhang mit der CG auftreten, wenn auch nicht bekannt ist, ob die Träger wirklich auch eine CG aufwiesen. Zweitens wird wiederum aufgezeigt, daß das U.v.-Leiden auch beim Typ A auftreten kann, auch wenn es hauptsächlich, wie ermittelt (Kapitel "Ulcus"; Abb. 40), eine "Domäne" des Typs B darstellt. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß eine weitere Typ B-Patientin eine familiäre Häufung von Magenkrankheiten in der Anamnese berichtete.

5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, zu klären, ob der Untergliederung der atrophischen Gastritis in den Typ A (nur atrophische Gastritis (at.G.) im Corpus ventriculi) und in den Typ B (nur Antrum-at.G.) klinische Bedeutung zukommt. Um diese Frage zu klären, wurde der Krankheitsverlauf von primär 287 Typ A-Patienten und entsprechend vieler alters- und geschlechtsangepaßter Typ B-Patienten und Probanden mit intakter Magenschleimhaut über 0,5 - 5 Jahre teils prospektiv, teils retrospektiv beobachtet.

Als Ergebnis ist festzuhalten, daß die Lokalisationsklassifikation der at.G. unbedingte klinische Bedeutsamkeit hat.

Im Rahmen der epidemiologischen Aufarbeitung aller im Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Landshut von 1978 - August 1983 histologisch untersuchten Magenbiopsien ergab sich, daß der Typ B ca. viermal häufiger als der Typ A auftritt und zudem ein früheres Manifestationsalter zeigt. Demgegenüber ist der Typ A durch das raschere Progressionsverhalten gekennzeichnet sowie durch eine signifikant häufigere Frauenmorbidity, während der Typ B keine Geschlechtsprädisposition aufweist. Obwohl Regressionen vorkommen, tendiert die at.G. zur Persistenz und zur räumlichen Expansion (Morbidity: at.G.-10,45%; Typ A-1,15%; Typ B-4,92%; Rest diffuse at.G. und nicht klassifizierbar).

Perniziöse Anaemien (PA) traten signifikant häufiger beim Typ A

auf. Der Typ A (Inzidenz 4,4%) stellt somit die entscheidende Matrix in der PA-Genese dar. Bisweilen kann aber auch einmal eine ins Corpus expandierte Typ B-at.G. zur PA (Inzidenz 0,62%) führen, was aufgrund der größeren Häufigkeit des Typs B nicht unberücksichtigt bleiben darf. Ferner können Blutungsanaemien (insbesondere Typ B durch Ulcusassoziation) und Eisenmangelanaemien (Eisenresorptionsstörung, okkulte Blutung) als Folge der at.G. bei beiden Typen auftreten.

An Magencarcinomen (Ma.-CA) erkrankten während der Verlaufsstudie nur at.G.-Patienten (Inzidenz 1,59%). Die at.G. erhöht das Magencarcinomrisiko gegenüber der übrigen Bevölkerung um den Faktor 7 (präcanceröse Bedingung). Dabei kommt der at.G. selbst eine größere Bedeutung zu als einem der beiden Typen (kein statistischer Ma.-CA-Inzidenzunterschied zwischen Typ A und Typ B). Der Zusammenhang at.G. - Ma.-CA wird durch eine familiäre Magenkrebshäufung untermauert. Trotzdem wird die Lebenserwartung der Gesamt-at.G.-Gruppe nicht gegenüber Menschen mit intakter Magenschleimhaut herabgesetzt, es erhöht sich aber der Anteil von Magenerkrankungen an der Gesamtheit der Todesursachen.

Ein Ulcusleiden findet sich statistisch signifikant häufiger beim Typ B (Herabsetzung der protektiven Faktoren durch die at.G.; Verminderung der Säuresekretion erst bei Expansion ins Corpus; Gallereflux bei Pylorusinsuffizienz). Ulcera ventriculi können zu einem geringen Prozentsatz auch beim Typ A vorkommen, Ulcera duodeni sind

beim Typ A aufgrund der oft bis zur Achlorhydrie verminderten Säuresekretion eine extreme Seltenheit bzw. kommen bei der Corpus-at.G. gar nicht vor (geringe U.d.-Morbidity vor der Typ A-Diagnose; keine Neuerkrankungen nach der Typ A-Diagnose).

Untersuchungen zur Säuresekretion ergaben, daß der Typ A mit einer starken Erniedrigung der HCl-Sekretion bis hin zur Achlorhydrie entsprechend der Belegzellatrophy einhergeht. Der Typ B kann sowohl mit einer Verminderung (Expansion der Antrum-CG ins Corpus) als auch mit einer Steigerung der HCl-Sekretion einhergehen.

Die Auswertung der Krankheitsgeschichten der einzelnen Patienten erbrachte eine Koinzidenz des Typs A mit dem Morbus Basedow, dem Morbus Addison und dem Sjögren-Syndrom, so daß immunologische Mechanismen in der Typ A-Genese eine Rolle spielen dürften.

6. Literaturangaben

- 1 - Abels J., Bouma W., Jansz A., Woldring M.G., Bakker A., Nieweg H.O.: Experiments on the intrinsic factor antibody in serum from patients with pernicious anemia. *J.Lab.clin. Med.* 61, pp.893 (1963)
- 2 - Akagi M., Shiraishi Y., Takeuchi T.: Histochemical properties of mucosal change in stomach cancer and its borderline cases. *Jap.J.Cancer Clin.* 18 (12), pp.850 (1972)
- 3 - Aleman-Gavotti Z., Brum-Celli B., Valencia Parparcen J.: Ultrastructure de la muqueuse gastrique dans la gastrite atrophique. *Arch.Franc Mal.Appar.Dig.* 59, pp.246 (1970)
- 4 - Allison A.C., Denman A.M., Barnes R.D.: Cooperating and controlling functions of thymus-derived lymphocytes in relation to autoimmunity. *Lancet* 2, pp.135 (1971)
- 5 - Arapakis G., Bock O.A.A., Williams D.L. u.a.: Diabetes mellitus and pernicious anemia. *Br.Med.J.* 1, pp.159 (1963)
- 6 - Ardeman S., Chanarin I.: A method for the assay of human gastric intrinsic factor and for the detection and titration of antibodies against intrinsic factor. *Lancet* 2, pp.1350 (1963)
- 7 - Ardeman S., Chanarin I.: Intrinsic factor secretion in gastric atrophy. *Gut* 7, pp.99 (1966)
- 8 - Ardeman S., Chanarin I.: Steroids and Addisonian pernicious anemia. *New Engl.J.Med.* 273, pp.1352 (1965)
- 9 - Ardeman S., Chanarin I., Krafchik B., Singer W.: Addisonian pernicious anemia and intrinsic factor antibodies in thyroid disorders. *Quart.J.Med.* 35, pp.421 (1966)
- 10 - Aukee S., Krohn K.: Occurrence and progression of gastritis in patients operated on for peptic ulcer. *Scand.J.Gastroent.* 7, pp.541 (1972)
- 11 - Badenoch J., Evans J.R., Richards W.C.D.: The stomach in hypochromic anemia. *Br.J.Haemat.* 3, pp.175 (1957)
- 12 - Baggett R.T., Welsh J.D.: Observations on the effects of glucocorticoid administration in pernicious anemia. *Amer.J.Dig.Dis.* 15 pp.871 (1970)
- 13 - Balcerzak S.P., Westerman M.P., Heinle E.W.: Discordant occurrence of pernicious anemia in identical twins. *Blood* 32, pp.701 (1968)
- 14 - Baldini M., Cheli R.: Le alterazioni anatomiche e funzionali dello stomaco negli anemici. *Minerva Med.* 48, pp.322 (1957)
- 15 - Ball P.A.J., James A.H.: The histological background to gastric ulcer. *Lancet* 1, pp.1365 (1961)
- 16 - Bastenie P.: Etude anatomo-clinique experimentale des inflammations chroniques et des scleroses du corps thyroide. *Arch.int. med.exper.* 12, pp.1 (1937)
- 17 - Baur S., Fisher J.M., Strickland R.G., Taylor K.: Autoantibody-containing cells in the gastric mucosa in pernicious anemia. *Lancet* 2, pp.887 (1968)

- 18 - Beckert H.J.: Chronische Gastritis und Magenkrebs. Diss. Berlin. Humboldt-Univ., Med.F. (1968)
- 19 - Bedi B.S., Debas H.T., Gillespie G., Gillespie I.E.: Effect of bile salts on antral gastrin release. *Gastroent.* 60, pp.256 (1971)
- 20 - Bell B., Almy T.P., Lipkin M.: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. III. Cell renewal in esophagus, stomach and jejunum of a patient with treated pernicious anemia. *J.Nat. Cancer Inst.* 38, pp.615 (1967)
- 21 - Bergemann W.: Endoskopische Verlaufskontrollen zur Frage der Präkanzerose bei Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis. In: Beger H.G., Bergemann W., Oshima H.: *Das Magencarcinom.* Georg Thieme Verlag (1980)
- 22 - Berndt H.: Bösartige Geschwülste. In: Demling L.: *Magen. Handbuch der Inneren Medizin.* Band II/2. Springer-Verlag (1974)
- 23 - Bernhardt H., Burkett L.L., Fields M.L., Killan J.: The diagnostic significance of the parietal cell immunofluorescent test. *Ann.Intern.Med.* 63, pp.635 (1965)
- 24 - Bernier G.M., Hines J.D.: Immunologic heterogeneity of auto-antibodies in patients with pernicious anemia. *New Engl.J. Med.* 277, pp.1386 (1967)
- 25 - Berry L.M.: Chronic alcoholic gastritis: Evaluation of concept, with gastroscopic studies in 100 cases. *J.M.M.H.* 117, pp.2233 (1941)
- 26 - Black R.B., Rhodes J.: Bile damage to the mucosal barrier: The influence of pH and bile acid concentration. *Gastroent.* 61, pp.178 (1971)
- 27 - Blizzard R.M., Chee D., Davis W.: The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin.Exp.Immunol.* 1, pp.119 (1966)
- 28 - Blizzard R.M., Chee D., Davis W.: The incidence of adrenal and other antibodies in the sera of patients with idiopathic adrenal insufficiency. *Clin.Exp.Immun.* 2, pp.19 (1967)
- 29 - Bock O.A., Richards W.C., Witts L.J.: The relationships between acid secretion after augmented histamine stimulation and the histology of the gastric mucosa. *Gut* 4, pp.112 (1963)
- 30 - Bonne C., Hartz P.H., Klerks J.V., Posthuma J.H., Radsma W., Tjokronegoro S.: Morphology of the stomach and gastric secretion in Malays and Chinese and the different incidence of gastric ulcer and cancer in these races. *Am.J.Cancer* 33, pp.265 (1938)
- 31 - Brus I., Siegel H., Glass G.B.J.: Immunoglobulins IgA and IgG in the human gastric mucosa. *Fed.Proc.* 25, pp.455 (1966)
- 32 - Brus I., Siegel H., Yamaguchi N., Glass G.B.J.: Immunoglobulins IgA and IgG in gastric mucosa of patients with atrophic gastritis and pernicious anemia. *Scand.J.Gastroent.* 3, pp.43 (1968)
- 33 - Burhol P.G., Myren J.: Dehydrogenase activity and gastric secretion in gastritis. *Scand.J.Gastroent.* 3, pp.387 (1968)

- 34 - Cain H., Kraus B.: Frühcarcinom des Magens. Morphologische Beobachtungen und Probleme. Dtsch.med.Wschr. 98, pp.1591 (1973)
- 35 - Callender S.T., Spray G.H.: Latent pernicious anemia. Brit.J. Haemat. 8, pp.230 (1962)
- 36 - Capper W.M., Airth G.R., Kilby J.O.: A test for pyloric regurgitation. Lancet 2, pp.621 (1966)
- 37 - Card W.I., Marks I.N.: The relationship between the acid output of the stomach following "maximal" histamine stimulation and the parietal cell mass. Clin.Sci. 19, pp.147 (1960)
- 38 - Castle W.B.: Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. I. The effect of the administration to patients with pernicious anemia of the contents of the normal human stomach recovered after the ingestion of beef muscle. Am.J.med.Sci. 267, pp.3 (1974)
- 39 - Castle W.B., Townsend W.C.: Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. II. The effect of the administration to patients with pernicious anemia of beef muscle after incubation with normal human gastric juice. Am.J.med.Sci. 267, pp.15 (1974)
- 40 - Castrup H.J.: Proliferationskinetische Studien bei chronischer Gastritis und Magencarcinom. Akt.Gastrologie 6, pp.151 (1977)
- 41 - Charters A.C., Odell W.D., Davidson W.D., Thompson J.C.: Gastrin: Immunochemical properties and measurement by radioimmunoassay. Surg. 66, pp.104 (1969)
- 42 - Cheli R., Doderio M., Celle G., Vassalotti M.: Gastric biopsy and secretory findings in hypochromic anemias. Acta Haemat. 22, pp.1 (1959)
- 43 - Cheli R., Doderio M., Celle G.: Aspetti anatomofunzionali della mucosa fundica in soggetti con carcinoma gastrico. Rass.Ital. Gastroent. 5, pp.176 (1961)
- 44 - Cheli R., Santi L., Giancamerla G., Canciani G.: A clinical and statistical follow-up study of atrophic gastritis. Amer. J.Dig.Dis. 18, pp.1061 (1973)
- 45 - Cheli R., Simon L., Aste H., Figus I.A., Nicolo' G., Bajtai A., Puntoni R.: Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in asymptomatic Hungarian and Italian populations. Endoscopy 12, pp.105 (1980)
- 45a - Cheli R., Giacosa A., Molinari F.: Chronic atrophic gastritis and duodenogastric reflux. Scand.J.Gastroent. 16, Suppl. 67, pp.125 (1981)
- 46 - Cheli R., Giacosa A.: Atrophic Gastritis. In: Sherlock P., Morson B.C., Barbara L., Veronesi U.: Precancerous lesions of the gastrointestinal tract. Raven Press New York (1983)
- 47 - Chen S.-T., Tobé T.: Cellular sites of immunoglobulins IV. Studies of antral mucosa of human stomachs. Dig. 10, pp.117 (1974)
- 48 - Cheng J., Ritchie W.P., Delaney J.P.: Atrophic gastritis: an experimental model. Fed.Proc. 28, pp.513 (1969)

- 49 - Chiao S.F., Weisberg H.: Ultrastructure of the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis and pernicious anemia. *Gastroent.* 59, pp.36 (1970)
- 50 - Cléménçon G.: Nocturnal intragastric pH measurements. *Scand.J. Gastroent.* 7, pp.293 (1972)
- 51 - Cocking J.B., Grech P.: Pyloric reflux and the healing of gastric ulcers. *Gut* 14, pp.555 (1973)
- 52 - Coghill N.F., Doniach D., Roitt I.M., Mollin D.L., Williams A.W.: Autoantibodies in single atrophic gastritis. *Gut* 6, pp.48 (1965)
- 53 - Comings D.E.: IgA-globulinemia and thymic tumors. *Arch.Intern. Med.* 115, pp.79 (1965)
- 54 - Conner H.M.: Hereditary aspect of achlorhydria in pernicious anemia. *J.A.M.A.* 94, pp.606 (1930)
- 55 - Cooper B.A., Castle W.B.: Sequential mechanisms in the enhanced absorption of vitamin B12 by intrinsic factor in the rat. *J.clin. Invest.* 39, pp.199 (1960)
- 56 - Cornet A., Pagniez G., Guerre J., Delavierre P.: La muqueuse gastrique des sujets âgés. *Arch.Mal.Appar.Dig.* 53, pp.365 (1964)
- 57 - Cornet A., Renault P., Barbier P., Carnot F., Kassem A.: Gastritis intestinal metaplasie and carcinoma. *Sem.Hôp.* 49, pp.899 (1973)
- 58 - Correa P., Cuello C., Duque E.: Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Columbian migrants. *J.Natl.Cancer Inst.* 44, pp.297 (1970)
- 59 - Correa P., Sasano N., Stemmermann G.N., Haenszel W.: Pathology of gastric carcinoma in Japanese populations: Comparison between Miyagi prefecture, Japan and Hawaii. *J.Natl.Cancer Inst.* 51, pp.1449 (1973)
- 60 - Correa P., Cuello C., Haenszel W.: Pathogenese des Magencarcinoms - Epidemiologische Pathologie vorangehender Läsionen. *Leber Magen Darm* 6, pp.72 (1976)
- 61 - Correa P.: Chronic atrophic gastritis as a precursor of cancer. In: Sherlock P., Morson B.C., Barbara L., Veronesi U.: Precancerous lesions of the gastrointestinal tract. Raven Press New York (1983)
- 62 - Correa P. u.a.: The gastric microenvironment in populations at high gastric cancer risk. *Natl. Cancer Inst.Monogr.* 53, pp.167 (1979)
- 63 - Cowling D.C., Strickland R.G., Ungar B., Whittingham S., Rose W.: Pernicious anemia-like syndrome with immunoglobulin deficiency. *Med.J.Austr.* 1, pp.15 (1974)
- 64 - Cox A.J.: The stomach in pernicious anemia. *Amer.J.Path.* 19, pp.491 (1943)
- 65 - Cox B., Maynell M.J., Cooke W.T., Gaddie R.: Folic acid and cyanocobalamin in pernicious anemia. *Clin.Sc.* 17, pp.693 (1958)
- 66 - Cox B., Gaddie R., Matthews D., Cooke W.T., Maynell M.J.: An interrelationship between ascorbic acid and cyanocobalamin. *Clin.Sc.* 17, pp.681 (1958)

- 67 - Cox E.: Clinical manifestations of vitamin B12 deficiency in pernicious anemia. In: Heinrich H.C.: Vitamin B12 and Intrinsic Factor. Enke-Verlag (1962)
- 68 - Crean G.P., Marshall M.W., Rumsey R.D.E.: Parietal cell hyperplasia induced by the administration of pentagastrin to rats. Gastroent. 57, pp.147 (1969)
- 69 - Creutzfeld W., Arnold R., Creutzfeld C., Feurle G., Ketterer H.: Gastrin and G-cells in the antral mucosa of patients with pernicious anemia, acromegaly and hyperparathyroidism and in Zollinger-Ellison tumor of the pancreas. Europ.J.clin.Invest. 1, pp.461 (1971)
- 70 - Croft D.N., Pollock D.J., Coghill N.F.: Cell loss from human gastric mucosa, measured by the estimation of deoxyribonucleic acid (DNA) in gastric washings. Gut 7, pp.333 (1966)
- 71 - Croft D.N.: Gastrointestinal cell loss in man. Its measurement and significance. Dig. 8, pp.144 (1973)
- 72 - Cuello C., Correa P., Zarama G., López J., Murray J., Gordillo G.: Histopathology of gastric dysplasias. Correlations with gastric juice chemistry. Am.J.Surg.Path. 3, pp.491 (1979)
- 73 - Davenport H.W.: Physiology in the digestive tract. Chicago (1961)
- 74 - Davenport H.W.: Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea. Gastroent. 54, pp.175 (1968)
- 75 - Davenport H.W.: Gastroent. 59, pp.505 (1970)
- 76 - Davenport H.W.: Back diffusion of acid through the gastric mucosa and its physiological consequences. In: Glass G.B.J.: Progress in Gastroenterology. Vol. II. Grune & Stratton, New York (1970)
- 77 - Davidson W.M.B., Markson J.L.: The gastric mucosa in iron-deficiency anemia. Lancet 2, pp.630 (1955)
- 78 - Davies W.T., Kirkpatrick J.R., Owen G.M., Shields R.: Alteration in rate of gastric emptying as an aetiological factor in carcinoma of the stomach. Brit.J.Surg. 55, pp.866 (1968)
- 79 - Davies W.T., Kirkpatrick J.R., Owen G.M., Shields R.: Gastric emptying in atrophic gastritis and carcinoma of the stomach. Scand.J.Gastroent. 6, pp.297 (1971)
- 80 - Demling L., Gunther I., Teubner K.: Zur Ultrastruktur der menschlichen Magenparenchymzellen bei Gastritis. Z.Gastroent. 4, pp.145 (1966)
- 81 - Demling L.: Sekretion des Magens. Demling L.: Motorik des Magens. Ottenjann R.: Sekretionsanalysen des Magens. Siurala M.: Gastritis. Yamagata S., Masuda H.: Magencarcinom. In: Demling L.: Klinische Gastroenterologie Band I. Georg Thieme Verlag (1973)
- 82 - Desai H.G., Dighe P.K., Borkar A.V.: Parietal cell and intrinsic factor antibodies in Indian subjects. Scand.J.Gastroent. 3, pp.321 (1968)
- 83 - Deschner E., Winawer S.J., Lipkin M.: Patterns of nucleic acid and protein synthesis in normal human gastric mucosa and atrophic gastritis. J.Natl. Cancer Inst. 48, pp.1567 (1972)

- 84 - Doig R.K., Wood I.J.: Gastritis: a study of 112 cases diagnosed by gastric biopsy. *Med.J.Austr.* 1, pp.593 (1952)
- 85 - Donaldson R.M., Mackenzie I.L., Trier J.S.: Intrinsic factor-mediated attachment of vitamin B12 to brush borders and microvillus membranes of hamster intestine. *J.clin.Invest.* 46, pp.1215 (1967)
- 86 - Doniach D., Roitt I.M.: An evaluation of gastric and thyroid autoimmunity in relation to haematologic disorders. *Seminars Haemat.* 1, pp.313 (1964)
- 87 - Drasar B.S., Shiner M., McLeod G.M.: Studies on the intestinal flora: I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroent.* 56, pp.71 (1969)
- 88 - Dunn J.E.: Cancer epidemiology in populations of the United States - with emphasis on Hawaii and California and Japan. *Cancer Res.* 35, pp.3240 (1975)
- 89 - DuPlessis D.J.: Pathogenesis of gastric ulceration. *Lancet* 1, pp.974 (1965)
- 90 - DuPlessis D.J.: The distribution of gastritis in carcinoma of stomach. *Brit.J.Surg.* 61, pp.521 (1974)
- 91 - Eder M., Wiebecke B., Klein H.J.: Pathologisch-anatomische Aspekte der Krebsvorstufen des Gastrointestinaltraktes. *Chirurg* 41, pp.97 (1970)
- 92 - Eder M.: Problems of formal genesis of carcinoma of the stomach. In: Grundmann E., Grunze H., Witte S.: Early gastric cancer. Springer Verlag, pp.27 (1974)
- 93 - Eder M., Gedigk P.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Springer Verlag (1977)
- 93a - Eklöf O., Ericksson E., Sahlin O.: Benign epithelial tumors of the stomach and duodenum. Diagnosis and treatment. *Acta Chir.Scand.*, Suppl. 255 (1960)
- 94 - Elster K., Reiss S., Heinkel K.: Histotopographische Untersuchungen über die intestinale Metaplasie in Carcinom- und Ulcusmagen. *Z.ges.inn.Med.* 15, pp.1053 (1960)
- 95 - Elster K.: Pathologisch-anatomisches Bild der Magenkrankheiten. In: Demling L.: Der kranke Magen. Verlag Urban und Schwarzenberg (1970)
- 96 - Elster K.: Doubtful cases and precancerous lesions (indicative list of various methods). In: Grundmann E., Grunze H., Witte S.: Early gastric cancer. Springer Verlag, pp.176 (1974)
- 97 - Elster K., Thomasko A.: Klinische Wertung der histologischen Typen des Magenfrühcarcinoms - Eine Analyse von 300 Fällen. *Leber-Magen-Darm* 8, pp.319 (1978)
- 98 - Ewers H.R., Brouwers H.P., Brittinger G.: Maximal stimulierte Sekretionsleistung des Magens bei entzündlichen Veränderungen der Corpusschleimhaut. *Dtsch.med.Wschr.* 99, pp.895 (1974)
- 99 - Faber K., Bloch C.F.: Über die pathologischen Veränderungen am Digestionstrakt bei der perniziösen Anaemie und über die sog. Darmatrophie. *Z.klin.Med.* 40, pp.98 (1900)

- 100 - Faber K.: The etiology and pathogenesis of achylia gastrica. In: Lectures on internal medicine. Hoeber, New York (1927)
- 101 - Fairley K., Turner C.N., Mackay M.A., Joske R.A.: Atrophic gastritis: a 5-year-survey of 32 cases proven by gastric biopsy. *Austr.Med.J.* 2, pp.1085 (1955)
- 102 - Findley J.W., Kirsner J.B., Palmas W.L.: Atrophic gastritis: a follow-up study of 100 patients. *Gastroent.* 16, pp.347 (1950)
- 103 - Finlayson N.D.C., Fauconnet M.H., Krohn K.: In vitro demonstration of delayed hypersensitivity to gastric antigens in pernicious anemia. *Amer.J.Dig.Dis.* 17, pp.631 (1972)
- 104 - Fisher J.M., Rees C., Taylor K.B.: Intrinsic factor antibodies in gastric juice of pernicious anemia patients. *Lancet* 2, pp.88 (1966)
- 105 - Fisher J.M., Mackay I.R., Taylor K.B., Ungar B.: An immunological study of categories of gastritis. *Lancet* 1, pp.176 (1967)
- 106 - Fisher J.M., Taylor K.B.: Placental transfer of gastric antibodies. *Lancet*, pp.695 (1967)
- 107 - Fisher R.S., Cohen S.: Pyloric sphincter dysfunction in patients with gastric ulcer. *New Engl.J.Med.* 288, pp. 273 (1973)
- 108 - Fixa B., Komarkova O., Herout V., Kos J.: Morphology of the gastric mucosa in diabetics. *Acta Med.Scand.* 175, pp.2 (1964)
- 109 - Fixa B., Komarkova O., Herout V.: The beneficial effect of corticosteroids in a patient with simple atrophic gastritis. *Scand.J.Gastroent.* 2, pp.269 (1967)
- 110 - Fixa B., Krentz K.: Chronische Gastritis und Autoimmunität. *Med.Klin.* 63, pp.1061 (1968)
- 111 - Fixa B., Komarkova O., Vejborna O., Langr F.: Experimental immunological gastric atrophy in dogs. Attempts with autologous gastric mucosa. *Sb.ved.Prace lek.Fak.* 13, Suppl. 4, pp.161 (1970)
- 112 - Fixa B., Thiele H.G., Komarkova O., Nozick A.Z.: Gastric autoantibodies and cell-mediated immunity in pernicious anemia: a comparative study. *Scand.J.Gastroent.* 7, pp.237 (1972)
- 113 - Flint F.J., Grech P.: Pyloric regurgitation and gastric ulcer. *Gut* 11, pp.735 (1970)
- 114 - Franklin M.A., Skoryna S.C.: Studies on natural gastric flora: survival of bacteria in fasting human subjects. *Can.Med.Assoc.J.* 105, pp.380 (1971)
- 115 - Franz W., Pendl I.: Veränderungen im Magensaft bei perniziöser Anämie und ihre Bedeutung für die Pathogenese der Perniziosa. *Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.* 60, pp.476 (1954)
- 116 - Fritsch W.-P., Müller J., Rick W., Hausamen T.-U.: Serum-Gastrinspiegel und Magensekretion bei Patienten mit Ulcus pepticum. *Dtsch.med.Wschr.* 97, pp.1945 (1972)
- 117 - Fudenberg H.H.: Genetically determined immune deficiency as the predisposing cause of "autoimmunity" and lymphoid neoplasia. *Amer.J.Med.* 51, pp.295 (1971)

- 118 - Fujimura K.: The gastric antibodies (intrinsic factor antibody and parietal cell antibody) and their clinical significance. Pernicious anemia and atrophic gastritis. Hiroshima J.Med.Sci. 22, pp.221 (1973)
- 119 - Fung W.P., Rigby R.J., Trenchev P., Matz L.R.: Immunological studies in chronic atrophic gastritis and chronic (superficial) gastritis. Am.J.Gastroent. 69, pp.51 (1978)
- 120 - Ganguli P.C., Cullen D.R., Irvine W.J.: Radioimmunoassay of plasmagastatin in pernicious anemia, achlorhydria without pernicious anemia, hypochlorhydria and in controls. Lancet 1, pp.155 (1971)
- 121 - Geall M.G., Phillips S.E., Summerskill W.H.: Profile of gastric potential difference in man. Effects of aspirin, alcohol, bile and endogenous acid. Gastroent. 58, pp.437 (1970)
- 122 - Gear M.W.L., Truelove S.C., Whitehead R.: Gastric ulcer and gastritis. Gut 12, pp.639 (1971)
- 123 - Giacosa A., Turello V., Icardi A.: Sécrétion gastrique acide, gastrinémie et masse cellulaire pariétale dans les gastrites chroniques. Gastroent. Clin.Biol. 2, pp.133 (1978)
- 124 - Giannella R.A., Broitman S.A., Zamcheck N.: Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. Gut 13, pp.251 (1972)
- 125 - Glass G.B.J., Speer F.D., Nieburgs H.E., Ishimori A., Jones E.L., Baker H., Schwartz S.A., Smith R.: Gastric atrophy, atrophic gastritis and gastric secretory failure. Correlative study by suction biopsy and exfoliative cytology of gastric mucosa, paper electrophoretic and secretory assays of gastric secretion and measurements of intestinal absorption and blood levels of vitamin B12. Gastroent. 39, pp.429 (1960)
- 126 - Glass G.B.J.: The natural history of gastric atrophy. A review of immunologic aspects and possible links to endogenous inhibitors of gastric secretion. Amer.J.Dig.Dis. 10, pp.376 (1965)
- 127 - Glass G.B.J.: The relationship between acid and pepsin secretion in atrophic gastritis. - Proteins in gastric secretion. In: Semb L.S., Myren J.: The physiology of gastric secretion. Universitets Forlaget, Oslo (1968)
- 128 - Glass G.B.J., Inada M., Jacob E., Tanaka N.: Immune complexes in gastric mucosa and their role in the development of gastric atrophy and secretory failure. Abstract.Clin.Res. 20, pp.626 (1972)
- 129 - Glass G.B.J.: Gastric intrinsic factor and other vitamin B12 binders. Biochemistry, physiology, pathology and relation to vitamin B12 metabolism. Georg Thieme Verlag (1974)
- 130 - Glass G.B.J., Pitchumoni C.S.: Atrophic gastritis. Human Path. 6 (2), pp.219 (1975)
- 131 - Goldberg L.S., Shuster J., Fudenberg H.H.: Gastric autoimmunity in pernicious anemia. J.Lab.clin.Med. 73, pp.249 (1969)

- 132 - Goldberg L.S., Bluestone R.: Hidden gastric autoantibodies to intrinsic factor in pernicious anemia. *J.Lab.clin.Med.* 75, pp.449 (1970)
- 133 - Goldman H., Ming S.C.: Mucins in normal and neoplastic gastrointestinal epithelium. *Histochemical distribution. Arch. Path.* 85, pp.580 (1968)
- 134 - Goldstein F., Thomten J.J., Abramson J. u.a.: Bile reflux gastritis and esophagitis in patients without prior gastric surgery, with pilot study of the therapeutic effects of metoclopramide. *Amer.J.Gastroent.* 76, pp.407 (1981)
- 135 - Gräsbeck R., Gordin F., Kantero I., Kuhlback B.: Selective vitamin B12 malabsorption and proteinuria in young people: a syndrome. *Acta Med.Scand.* 167, pp.289 (1960)
- 136 - Grossmann M.I.: Gastrin. *Univ.Calif.Press, Los Angeles* (1966)
- 137 - Grundmann E.: Histologie und Histogenese des Magenfrüchcarcinoms. *Therapiewoche* 24, pp.3824 (1974)
- 138 - Gölzow M., Koelsch K.A., Kuntzen H.: *Gastroenterologie.* Gustav Fischer Verlag, Jena (1969)
- 139 - Guiss L.W., Stewart F.: Chronic atrophic gastritis and cancer of the stomach. *Arch.Surg.* 46, pp.823 (1943)
- 140 - Häkkinen I., Grönroos J., Kunnas R.: Sulphoglycoproteins in normal, metaplastic and cancerous gastric mucosa as detected by immunofluorescence. *Ann.Med.exp.Biol.Fenn.* 45, pp.206 (1967)
- 141 - Häkkinen I., Järvi O., Grönroos J.: Sulphoglycoprotein antigens in the human alimentary canal and gastric cancer. An immunological study. *Int.J. Cancer* 3, pp.572 (1968)
- 142 - Hafer K., Siebenmann R.E.: Chronische Gastritis und Reizmagen. *Dtsch.med.Wschr.* 87, pp.1041 (1962)
- 143 - Hagy G.W.: A familial study of gastric carcinoma. *Am.J.hum. Genet.* 6, pp.434 (1954)
- 144 - Hansky J., Korman M.G., Soveny C., John J.B.: Radioimmunoassay of gastrin, studies in pernicious anemia. *Gut* 12, pp.97 (1971)
- 145 - gelesen in: Harnak G.A.: *Kinderheilkunde.* Springer Verlag (1984)
- 146 - Hebbel R.: Chronic gastritis: its relation to gastric and duodenal ulcer and to gastric carcinoma. *Amer.J.Path.* 19, pp.431 (1943)
- 147 - Heilmann K.L.: Gastritis: Intestinale Metaplasie - Carcinom. In: *Gastroenterologie und Stoffwechsel.* Georg Thieme Verlag (1978)
- 148 - Heilmann K.L., Burkhardt H.U., Kayser K.: Der intestinale und diffuse Typ des Magencarcinoms. *Z.f.Gastroent.* 16 (7), pp.422 (1978)
- 149 - Heilmann K.L., Hoepker W.W.: Loss of differentiation in intestinal metaplasia in cancerous stomachs. A comparative morphologic study. *Path.Res.Pract.* 164 (3), pp.249 (1979)
- 150 - Heilmann K.L., Cuello C., Hoepker W.W.: Die Gastritis als Krebsrisikoerkrankung - epidemiologisch-morphologische Untersuchungen. *Leber Magen Darm* 12, pp.115 (1982)

- 151 - Heilmann K.L., Lux G.: Risikobefunde der Magenschleimhaut. Fort.d.gastroent.Endoskopie, Band 13. Demeter Verlag (1984)
- 152 - Heilmeyer L., Koch H.: Eisenstoffwechseluntersuchungen. I. Mitteilung. Untersuchungen über die Eisenresorption unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Dtsch. Arch.klin.Med. 185, pp.89 (1940)
- 153 - Heilmeyer L., v.Mutius I.: Untersuchungen über die Herauslösung von Eisen aus Nahrungsmitteln durch Magensaft und Galle. Z.ges.exp.Med. 112, pp.192 (1943)
- 154 - Heinkel K., Elster K., Henning N.: Ergebnisse bioptischer und gastrokopischer Untersuchungen der Magenschleimhaut bei Ulcus duodeni. Klin.Wschr. 32, pp.1088 (1954)
- 155 - Heinkel K., Elster K., Henning N.: Untersuchungen über die Fundusschleimhaut beim Ulcus ventriculi. Dtsch.Arch.klin. Med. 202, pp.675 (1956)
- 156 - Heinkel K.: Histologie der chronischen Gastritis im Biopsiematerial. Gastroent. (Basel) 92, pp.322 (1959)
- 157 - Heinkel K.: Gastritis im Lichte moderner Untersuchungsmethoden. Bibl.Gastroent. 5, pp.101 (1962)
- 158 - Heinkel K., Henning N., Elster K.: Gastritis: Morphologischer Befund oder Krankheit? In: Henning N.: Praktische Ergebnisse klinischer Forschung. Schattauer Verlag (1962)
- 159 - Henning N., Baumann W.: Lehrbuch der Verdauungskrankheiten. Georg Thieme Verlag (1949)
- 160 - Henning N., Heinkel K., Elster K.: Ergebnisse bioptischer und gastrokopischer Untersuchungen der Magenschleimhaut beim Ulcus duodeni. Klin.Wschr. 32, pp.1088 (1954)
- 161 - Henning N., Heinkel K.: Die Saugbiopsie als Untersuchungsmethode in der Magendiagnostik. Münch.med.Wschr. 97, pp.832 (1955)
- 162 - Henning N., Heinkel K., Elster K.: Untersuchungen über die sog. "Altersgastritis". Schweiz.med.Wschr. 87, pp.387 (1957)
- 163 - Henning N.: Die chronische Gastritis im Lichte moderner Untersuchungsmethoden. Gastroent. (Basel) 92, pp.307 (1959)
- 164 - Henning N.: Zit. bei Heinkel K.: Die endoskopische Magenuntersuchung. Bibl.Gastroent. 5, pp.60 (1962)
- 165 - Henning N.: Gastric secretion in relation to mucosal alterations. In: Semb L.S., Myren J.: The physiology of gastric secretion. Universitetsforlaget, pp.614 (1968)
- 166 - Herbert V.: Mechanisms of intrinsic factor action in everted sacs of rat small intestine. J.clin.Invest. 38, pp.102 (1959)
- 167 - Herfarth C., Merkle P., Schlag P.: Das Magencarcinom. Chirurg 52, pp.193 (1981)
- 168 - Herold G.: Innere Medizin. aku-Fotodruck, Köln (1983)
- 169 - Hirayama T.: Epidemiology of stomach cancer. In: Murakami T.: Early gastric cancer. Gann monograph on cancer research 11, pp.3, Univ.Park Press, Tokyo (1972)
- 170 - Hirose S., Iwase Z.: Analysis of the nuclear DNA contents. A study on the nuclear DNA contents of the borderline lesions between malignant and benign changes of the stomach. Jap.J. Cancer Clin. 18 (22), pp.859 (1972)

- 171 - Hitchcock C.R., MacLean L.D., Sullivan W.A.: The secretory and clinical aspects of achlorhydria and gastric atrophy as precursors of gastric cancer. *J.nat. Cancer Inst.* 18, pp.795 (1957)
- 172 - Hoskins E.O.L.: *Postgrad. Med.J.*, July Suppl., pp.95 (1973)
- 173 - Hovinen E., Kekki M., Kuikka S.: A theory to the stochastic dynamic model building for chronic progressive disease processes with an application to chronic gastritis. *J.theor. Biol.* 57, pp.131 (1976)
- 174 - Howitz J., Schwartz M.: Vitiligo, achlorhydria and pernicious anemia. *Lancet* 1, pp.1331 (1971)
- 175 - Hradsky M., Groh J., Langr F., Herout V.: Chronische Gastritis bei jungen und alten Personen. *Histologische und histochemische Untersuchung. Geront.clin.* 8, pp.164 (1966)
- 176 - Hughes W.S., Brooks F.P., Conn H.O.: Serum gastrin levels in primary hypogammaglobulinaemia and pernicious anemia. *Studies in adults. Ann.intern.Med.* 77, pp.746 (1972)
- 177 - Hung W., Migeon C.J., Parrott R.H.: A possible autoimmune basis for Addison's disease in 3 sibs, one with idiopathic hypoparathyroidism, pernicious anemia and moniliasis. *New Engl.J.Med.* 269, pp.658 (1963)
- 178 - Ihämäki T., Kekki M., Varis K., Siurala M.: Family patterns of antro-fundal gastritis. *Acta Hepato-Gastroent.* 23, pp.345 (1976)
- 179 - Ihämäki T., Sipponen P.: Morphology and function of the gastric mucosa in first-degree relatives of probands with histologically different types of gastric carcinoma. *Acta path.microbiol.Scand.Sect. A* 87, pp.457 (1979)
- 180 - Ihämäki T., Varis K., Siurala M.: Morphological, functional and immunological state of the gastric mucosa in gastric carcinoma families. Comparison with a computer matched family sample. *Scand.J.Gastroent.* 14, pp.801 (1979)
- 181 - Ihämäki T., Sipponen P.: Family characteristics of gastric carcinoma. *Ann. of Clin.Res.* 13, pp.149 (1981)
- 182 - Ikkala E., Siurala M.: Gastric lesion in iron deficiency anemia. *Acta haemat.* 31, pp.313 (1964)
- 183 - Ikkala E., Siurala M., Viranko M.: Hypoparathyroidism and pernicious anemia. *Acta Med.Scand.* 176, pp.73 (1964)
- 184 - Imai T., Kubo R., Watanabe H.: Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J.Nat. Cancer Inst.* 47, pp.179 (1971)
- 185 - Ingbar S.H., Woeber K.A.: The thyroid gland. In: Williams R.H.: *Textbook of endocrinology.* Saunders Verlag, Philadelphia (1974)
- 186 - Irie K., Fujita K., Okuna T., Ijiri Y., Tasa M., Ishida T., Yoshioka Y.: The follow-up study on the precancerous conditions of the stomach. *Gastroent. (Japan)* 5, pp.162 (1970)
- 187 - Irvine W.J., Davies S.H., Haynes R.C., Scarth L.: Secretion of intrinsic factor in response to histamine and to gastrin in the diagnosis of addisonian pernicious anemia. *Lancet* 2, pp.397 (1965)

- 188 - Irvine W.J., Stewart A.G., Scarth L.: A clinical and immunological study of adrenocortical insufficiency (Addison's disease). *Clin.Exp.Immunol.* 2, pp.31 (1967)
- 189 - Irvine W.J., McFadzean A.J.S., Todd D., Tso S.C., Yeung R.T.T.: Pernicious anemia in the Chinese: a clinical and immunological study. *Clin.exp.Immunol.* 4, pp.375 (1969)
- 190 - Irvine W.J., Clarke B.F., Scarth L. u.a.: Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus. *Lancet* 2, pp.163 (1970)
- 191 - Irvine W.J., Cullen D.R., Mawhinney H.: Natural history of autoimmune achlorhydric atrophic gastritis. *Lancet* 2, pp.482 (1974)
- 192 - Irvine W.J., Davies S.H., Teitelbaum S., Delamore I.W., Williams A.: The clinical and pathological significance of gastric parietal cell antibody. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 124, pp.657 (1965)
- 193 - Isokoski M., Krohn K., Varis K. u.a.: Parietal cell and intrinsic factor antibodies in a Finnish rural population sample. *Scand.J.Gastroent.* 4, pp.521 (1969)
- 194 - Jacobs A., Owen G.M.: Effect of gastric juice on iron absorption in patients with gastric atrophy. *Gut* 10, pp.488 (1969)
- 195 - James A.H., Pickering G.W.: Role of gastric acidity in pathogenesis of peptic ulcer. *Clin.Sci.* 8, pp.181 (1949)
- 196 - Jeffries G.H., Hoskins D.W., Sleisenger M.H.: Antibody to intrinsic factor in serum from patients with pernicious anemia. *J.clin.Invest.* 41, pp.1106 (1962)
- 197 - Jeffries G.H.: Recovery of gastric mucosal structure and function in pernicious anemia during prednisolone therapy. *Gastroent.* 48, pp.371 (1965)
- 198 - Jeffries G.H., Sleisenger M.H.: Studies of parietal cell antibody in pernicious anemia. *J.clin.Invest.* 44, pp.2021 (1965)
- 199 - Jeffries G.H., Todd J.E., Sleisenger M.H.: The effect of prednisolone on gastric mucosal histology, gastric secretion and vitamin B12 absorption in patients with pernicious anemia. *J.clin.Invest.* 45, pp.803 (1966)
- 200 - Johansen A.: Early gastric cancer. A contribution to the pathology and to gastric cancer histogenesis. Poul Petri Bogtryk, Copenhagen (1981)
- 201 - Johnston D.H.: Antral gastritis, a biopsy study of its relation to duodenal ulcer and the ulcer-like syndrome. *Bull. Gastro.intest.Endosc.* 10, pp.11 (1964)
- 202 - Johnston D.H.: A biopsy study of the gastric mucosa in post-operative patients with and without marginal ulcer. *Amer.J. Gastroent.* 46, pp.103 (1966)
- 203 - Jones C.M., Benedict E.B., Hampton A.O.: Variations in gastric mucosa in pernicious anemia. *Amer.J.Med.Sci.* 190, pp.596 (1935)
- 204 - Joske R.A., Finckh E.S., Wood J.J.: A study of 1000 consecutive successful gastric biopsies. *Quart.J.Med.* 24, pp.269 (1955)

- 205 - Kaplan H.S., Rigler L.G.: Pernicious anemia and carcinoma of the stomach - autopsy studies concerning their inter-relationship. *Am.J.Med.Sci.* 209, pp.339 (1945)
- 206 - Kawai K., Shimamoto K., Misaki F., Miyaoka T.: Frühcarcinom und Gastritis. *Gastroent.Fortbildungsk. Praxis* 4, pp.99, Karger Verlag, Basel (1973)
- 207 - Kawai K.: Doubtful cases and precancerous lesions. In: Grundmann E., Grunze H., Witte S. u.a.: *Early gastric cancer.* Springer Verlag (1974)
- 208 - Kawai K., Kizu M., Miyaoka T.: Epidemiology and pathogenesis of gastric cancer. *Front.gastrointest.Res.* 6, pp.71, Karger Verlag, Basel (1980)
- 209 - Keidel W.D.: *Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.* Georg Thieme Verlag (1979)
- 210 - Kekki M., Thamake T., Varis K., Isokoski M., Lehtola J., Hovinen E., Siurala M.: Age of gastric cancer patients and susceptibility to chronic gastritis in their relatives. *Scand.J.Gastroent.* 8, pp.673 (1973)
- 211 - Kekki M., Ihämäki T., Sipponen P., Hovinen E.: Heterogeneity in susceptibility to chronic gastritis in relatives of gastric cancer patients with different histology of carcinoma. *Scand. J.Gastroent.* 10, pp.737 (1975)
- 212 - Kekki M., Villako K., Tamm A., Siurala M.: Dynamics of antral and fundal gastritis in an Estonian rural population sample. *Scand.J.Gastroent.* 12, pp.321 (1977)
- 213 - Kekki M., Varis K., Pohjanpalo H., Ihämäki T., Siurala M.: Dynamics of antrum and body gastritis in pernicious anemia families. In: Domschke W., Wormsley K.G.: *Magen und Magenkrankheiten.* Georg Thieme Verlag (1981)
- 214 - Khonelidze G.B., Yahovleva I.A.: Gastrit kak predradovoe sostoianie. *Vopr.Onkol.* 20 (12), pp.34 (1974)
- 215 - Kimura K.: Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroent.* 63, pp.584 (1972)
- 216 - Kirsner J.B., Humphreys E.M., Dragstedt L.B., Palmer W.L.: Gastroscopic and histologic appearance of the gastric mucosa before and after vagotomy for peptic ulcer. *Arch.Intern.Med.* 84, pp.199 (1949)
- 217 - Klein H.J., Lennartz K.J.: Neue Aspekte bei der morphologischen Magendiagnostik. Methodik und Ergebnisse autoradiographischer in vitro-Untersuchungen am Biopsiematerial der Magenschleimhaut des Menschen. *Z.Gastroent.*, pp.455 (1972)
- 218 - Kojima A., Taguchi O., Nishizuka Y.: Experimental production of possible autoimmune gastritis followed by macrocytic anemia in athymic nude mice. *Lab.Invest.* 42, pp.387 (1980)
- 219 - Korman M.G., Strickland R.G., Hansky J.: Serum gastrin in chronic gastritis. *Brit.Med.J.* 2, pp.16 (1971)

- 220 - Kountouras J., Raptopoulou-Gigi M., Goulis G.: A study of cell-mediated immunity to gastric antigens in patients with atrophic type A and B gastritis. *Thymus* 4, pp.173 (1982)
- 221 - Kravetz R.E., van Noorden S., Spiro H.M.: Parietal cell antibodies in patients with duodenal ulcer and gastric cancer. *Lancet* 1, pp.235 (1967)
- 222 - Krentz K.: Untersuchungen über das Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut bei chronischer Oberflächengastritis. *Dtsch. Arch.klin.Med.* 209, pp.616 (1964)
- 223 - Krentz K.: Untersuchungen über das Sekretionsverhalten des Magens bei atrophischer Gastritis. *Dtsch.Arch.klin.Med.* 209, pp.629 (1964)
- 224 - Krentz K.: Untersuchungen über das morphologische und sekretorische Verhalten der Corpusschleimhaut des Magens beim Ulcus duodeni. *Gastroent. (Basel)* 102, pp.339 (1964)
- 225 - Krentz K.: Untersuchungen über das Sekretionsverhalten des Magens bei histologisch normaler Corpusschleimhaut. *Dtsch. Arch.klin.Med.* 209, pp.360 (1964)
- 226 - Krentz K.: Ergebnisse der Dickenmessung der Magencorpusschleimhaut nach saugbiopischer Gewebsentnahme. *Gastroent. (Basel)* 104 pp.272 (1965)
- 227 - Krentz K.: Untersuchungen über Sekretionsverhalten und morphologische Struktur der Corpusschleimhaut des Magens bei der chronischen Gastritis. *Acta gastroent.belg.* 29, pp.641 (1966)
- 228 - Krentz K.: Histomorphologische Untersuchungen der Magenschleimhaut aus tumornahen und -fernen Bereichen beim Magencarcinom. *Med.Klin.* 66, pp.920 (1971)
- 229 - Krentz K.: Gastritis. In: Demling L.: *Handbuch der Inneren Medizin*, Band 3, 2. Teil. Springer Verlag (1974)
- 230 - Kühn H.A., Schirmeister J.: *Innere Medizin*. Springer Verlag (1982)
- 231 - Kuschinsky G., Lüllmann H.: *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag (1981)
- 232 - Kuster G.G.R., ReMine W.H., Dockerty M.B.: Gastric cancer in pernicious anemia and in patients with and without achlorhydria. *Ann.Surg.* 175, pp.783 (1972)
- 233 - Lambert R.: Chronic gastritis. *Dig.* 7, pp.83 (1972)
- 234 - Lambert R., Moulinier B., van den Put F., Grenier-Boley P., Bruhière J.: Chronic gastritis associated with peptic ulcer: an endoscopic and histological study. *Arch.Mal.Appar.Dig.* 62, pp.53 (1973)
- 235 - Lang F.: *Pathophysiologie, Pathobiochemie*. Enke Verlag (1979)
- 236 - Larsson S.O., Hagelquist E., Cooter C.: Hypogammaglobulinemia and pernicious anemia. *Acta Haemat.* 26, pp.50 (1961)
- 237 - Lauren P.: The two histological main types of gastric carcinoma, diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histochemical classification. *Acta path.microbiol. Scand.* 64, pp.31 (1965)

- 238 - Lawson H.H.: The production of chronic gastritis under experimental conditions. *Scand.J.Gastroent.* 16, Suppl. 67, pp.91 (1981)
- 239 - Laxen F.: Gastric carcinoma and pernicious anemia in long-term endoscopic follow-up of subjects with gastric polyps. *Scand.J.Gastroent.* 19, pp.535 (1984)
- 240 - Lee F.I., Jenkins G.C., Hughes D.T.D., Kazantzis G.: Pernicious anemia, myxoedema and hypogammaglobulinaemia: A family study. *Brit.Med.J.* 1, pp.598 (1964)
- 241 - Lees F., Grandjean L.C.: The gastric and jejunal mucosa in healthy patients with partial gastrectomy. *Arch.Intern.Med.* 101, pp.943 (1958)
- 242 - Lehtola J.: Family study of gastric carcinoma; with special reference to histological types. *Scand.J.Gastroent.* 13, Suppl. 50 (1978)
- 243 - Leonhardt H.: *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen.* Georg Thieme Verlag (1977)
- 244 - Lev R.: The mucin histochemistry of normal and neoplastic gastric mucosa. *Lab.Invest.* 14, pp.2080 (1965)
- 245 - Lev R., Siegel H.I., Glass G.B.J.: The enzyme histochemistry of gastric carcinoma in man. *Cancer* 23, pp.1086 (1972)
- 246 - Ley R., Willems G., Vansteenkiste Y.: Influence of vagotomy on parietal cell kinetics in the rat gastric mucosa. *Gastroent.* 65, pp.764 (1973)
- 247 - Lienert G.A.: *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatik.* Band 1, 2. Auflage. Hain Verlag (1973)
- 247a- Lijinsky W., Taylor H.W.: Nitrosamines and their precursors in food. In: Hiatt H., Watson J.D., Winsten J.A.: *Origins of human cancer.* Cold Spring Harbor conferences on cell proliferation. Cold Spring Harbor Laboratory, Vol. 4, pp.1579, New York (1977)
- 248 - Macklin M.T.: The role of heredity in gastric and intestinal cancer. *Gastroent.* 29, pp.507 (1955)
- 249 - Macklin M.T.: Inheritance of carcinoma of the stomach and large intestine in man. *J.nat. Cancer Inst.* 24, pp.551 (1960)
- 250 - Magnus H.A.: Observations on the presence of intestinal epithelium in the gastric mucosa. *J.Path.Bact.* 58, pp.389 (1937)
- 251 - Magnus H.A., Ungley C.C.: The gastric lesion in pernicious anemia. *Lancet* 1, pp.420 (1938)
- 252 - Magnus H.A.: The pathology of simple gastritis. *J.Path.Bact.* 58, pp.431 (1946)
- 253 - Magnus H.A.: Gastritis. In: Jones A.: *Modern trends in gastroenterology.* Butterworth Verlag, London, pp.323 (1952)
- 254 - Magnus H.A.: A re-assessment of the gastric lesion in pernicious anemia. *J.Clin.Path.* 11, pp.289 (1958)
- 255 - Massarrat S., Schmitz-Moormann P., Fritsch W.-P., Hausamen T.U., Kappert J.: Morphological findings of different areas of gastric mucosa in patients with achlorhydria, extreme hypochlorhydria, normochlorhydria and their relationship to serum gastrin level: evidence for two different types of gastritis. *Klin.Wschr.* 55, pp.1095 (1977)

- 256 - Max M., Menguy R.: Influence of adrenocorticotrophin, cortisone, aspirin and phenylbutazone on the rate of exfoliation and the rate of renewal of gastric mucosal cells. *Gastroent.* 58, pp.329 (1970)
- 257 - McFadyen I.J., Goldberg A., Dagg J.H., Anderson J.R.: Incidence of gastric parietal cell antibodies in families of patients with iron deficiency anemia. *Brit.J.Haemat.* 12, pp.697 (1966)
- 258 - McGuigan J.E.: Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence. *Gastroent.* 55, pp.315 (1968)
- 259 - McGuigan J.E., Trudeau W.L.: Serum gastrin concentrations in pernicious anemia. *New Engl.J.Med.* 282, pp.358 (1970)
- 260 - McGuigan J.E.: On the distribution and release of gastrin. *Gastroent.* 64, pp.497 (1973)
- 261 - McNicol G.P.: Thyrotoxicosis associated with pernicious anemia. *Am.J.Med.Sci.* 241, pp.336 (1961)
- 262 - Menguy R., Max M.: Influence of bile on the canine gastric-antral mucosa. *Am.J.Surg.* 119, pp.177 (1970)
- 263 - Merkel H.: Verdauungsorgane. In: Staemmler M., Kaufmann E.: *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.* Band I/2, de Gruyter Verlag (1956)
- 264 - Merten R., Kleffner U., Ratzer H.: Zur Erfassung von Fermentstörungen im Magen-Darm-Kanal, zugleich ein Beitrag zur Ausnutzung der Nahrungsproteine. *Z.klin.Med.* 146, pp.283 (1950)
- 265 - Miederer S.E., Paul F., Stadelmann O., Deyhle P., Ottenjann R.: Pylorocardiale Expansion der Gastritis? *Endoscopy* 1, pp.169 (1969)
- 266 - Miederer S.E., Kutz K., Lindstaedt H., Stadelmann O., Vetter H., Wobser E., Elster K.: Antrummorphologie und Serumgastrinspiegel bei Achlorhydrie. *Dtsch.med.Wschr.* 100, pp.51 (1975)
- 267 - Miederer S.E.: Die Histotopographie der Magenschleimhaut. Georg Thieme Verlag (1977)
- 268 - Miller L.R., Jacobson E.D., Johnson L.R.: Effect of pentagastrin on gastric mucosal cells grown in tissue culture. *Gastroent.* 64, pp.254 (1973)
- 269 - Morson B.C.: Gastric polyps composed of intestinal epithelium. *Brit.J. Cancer* 9, pp.550 (1955)
- 270 - Morson B.C.: Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Brit.J. Cancer* 99, pp.377 (1955)
- 271 - Morson B.C., Dawson I.M.P.: *Gastrointestinal pathology.* Blackwell Scientific Publications, Oxford (1972)
- 272 - Morson B.C., Sobin L.H., Grundmann E., Hohansen A., Nagayo T., Serk-Hansen A.: Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J.Clin.Path.* 33, pp.711 (1980)
- 273 - Mosbach J., Videbaek A.: Mortality from and risk of gastric carcinoma among patients with pernicious anemia. *Brit.Med.J.* 3, pp.390 (1950)
- 274 - Mosbech J.: Heredity in pernicious anemia. Munksgaard Verlag, Kopenhagen (1953)

- 275 - Motteram R.A.: A biopsy study of chronic gastritis and gastric atrophy. *J.Path.Bact.* 63, pp.389 (1951)
- 276 - Moutier F., Cornet A.: *Les gastrites*. Masson Verlag, Paris (1955)
- 277 - Nagayo T.: Histological diagnosis of biopsied gastric mucosa with special reference to that of borderline lesions. *Gann. Monogr.* 11, pp.245 (1972)
- 278 - Nagayo T.: Histological criteria of malignant transformation of gastric polyp and its results. *Stom.Intest.* 10, pp.301 (1975)
- 279 - Nakamura K.: Malignant formation of gastric polyp. *Stom. Intest.* 3, pp.737 (1968)
- 280 - Nakamura K.: *Pathology of stomach cancer*. Kinpodo Verlag, Kyoto (1972)
- 281 - Neuburger P., Lewin M., Bonfils S.: Parietal and chief cell populations in four cases of the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroent.* 63, pp.937 (1972)
- 282 - Nieburgs H.E., Glass G.B.J.: Gastric cell maturation disorders in atrophic gastritis, pernicious anemia and carcinoma. Histologic site of origin and diagnostic significance of abnormal cells. *Amer.J.Dig.Dis.* 8, pp.135 (1963)
- 283 - Niemi M., Siurala M., Larimi T.K.: Histochemistry of three dehydrogenase systems in cancerous and non-cancerous human stomachs with special reference to intestinal metaplasia. *Acta path.microbiol.Scand.* 53, pp.139 (1961)
- 284 - O'Brien P., Silen W.: Effect of bile salts and aspirin on the gastric mucosal blood flow. *Gastroent.* 64, pp.246 (1973)
- 285 - Odgers R.J., Wangel A.G.: Abnormalities in IgA-containing mononuclear cells in the gastric lesion of pernicious anemia. *Gut* 10, pp.78 (1969)
- 286 - O'Donoghue D.P., Lancaster-Smith M., Johnson G.D., Kumar P.J.: Gastric lesion in dermatitis herpetiformis. *Gut* 17, pp.185 (1976)
- 287 - Ohlert W.: Diagnose und Klassifizierung der chronischen Gastritis - 2. Teil: Pathologie. *Z.Allgemeinmed.* 20, pp.369 (1953)
- 288 - Ohlert W.: Regeneration, Hyperplasie und Cancerisierung am Beispiel der epithelialen Wechselgewebe. In: *Handbuch allgemeiner Pathologie*. Band IV/2, Springer Verlag (1969)
- 289 - Ohlert W., Keller P., Henke M., Strauch M.: Die Dysplasien der Magenschleimhaut (Das Problem ihrer klinischen Bedeutung). *Dtsch.med.Wschr.* 100, pp.1950 (1975)
- 290 - Ohlert W.: *Klinische Pathologie des Magen-Darm-Traktes*. Schattauer Verlag (1978)
- 291 - Oi M., Oshida K., Sugimura S.: The location of gastric ulcer. *Gastroent.* 36, pp.45 (1959)
- 292 - Oi M., Ito Y., Kumagai F., Yoshida K., Tanalca Y., Yoshikawa K., Miho O., Kijima M.: A possible dual control mechanism in the origin of peptic ulcer. A study on ulcer location as affected by mucosa and musculature. *Gastroent.* 57, pp.280 (1969)

- 293 - Østergaard-Kristensen H.P., Friis T.: Effect of prednisone B12 absorption in pernicious anemia. Acta med.Scand. 166, pp.249 (1960)
- 294 - Ottenjann R., Miederer S.E., Elster K., Stadelmann O., Rettenmaier G.: Zangenbiopsie aus dem Antrum-, Corpus- und Cardiabereich des Magens unter endoskopischer Kontrolle. Klin.Wschr. 47, pp.859 (1969)
- 295 - Ottenjann R., Rösch W., Elster K.: Ist die Gastritis ein diffuser Prozeß? Klin.Wschr. 49, pp.27 (1971)
- 296 - Ottenjann R., Bartelheimer W., Beck K., Kanzler G., Rösch W., Elster K.: Die "blinde" Aspirationsbiopsie der Magenschleimhaut - Kritik der Methode. Dtsch.med.Wschr. 97, pp.221 (1972)
- 297 - Ottenjann R.: Neue Aspekte der Pathophysiologie des Ulcus-Leidens. Münch.med.Wschr. 116, pp.181 (1974)
- 298 - Palmer E.D.: Gastritis: a revaluation. Medicine 33, pp.199 (1954)
- 299 - Palmer E.D., Smith V.M.: Chronic atrophic gastritis: Histo-pathologic study of the gastric mucosa of patients diagnosed by gastroscopy. Amer.J.clin.Path. 23, pp.965 (1953)
- 300 - Pitchumoni C.S., Lopes J.D., Glass G.B.J.: Patterns of gastritis in chronic alcoholics. Gastroent. 66, pp.759 (1974)
- 301 - Pitchumoni C.S., Lopes J.D., Chessler R., Glass G.B.J.: Relationship of chronic alcoholism to gastritis, gastric bleeding and gastric autoimmunity. Fed.Proc. 33, pp.710 (1974)
- 302 - Polak J.M., Coulling I., Doe W., Pearse A.G.E.: The G-cells in pernicious anemia. Gut 12, pp.319 (1971)
- 303 - Polak J.M., Miederer S.E., Wobser E., Pearse A.G.E.: Stepwise biopsy of the duodenum and stomach in patients with achlorhydria and elevated serum gastrin concentrations. Histochemical investigations. In: Miederer S.E.: Die Histotopographie der Magenschleimhaut. Georg Thieme Verlag (1977)
- 304 - Pribilla W. u.a.: Untersuchungen über Intrinsic-Faktor-aktive Mucoide menschlicher Magenschleimhaut. Proc. VIII Congr.Europ. Haemat., Karger Verlag (1962)
- 305 - Quinto M.G., Leikin S.L., Hung W.: Pernicious anemia in young girl associated with idiopathic hypoparathyroidism, familial Addison's disease and moniliasis. J.Pediat. 64, pp.241 (1964)
- 306 - Ragins H., Dittbrenner M.: Intracellular enzymatic histochemistry of the human stomach with special reference to atrophic gastritis. Gut 6, pp.357 (1965)
- 307 - Rawson A., Rosenthal D.D.: The mucosa of the stomach and small intestine in iron deficiency. Lancet 1, pp.730 (1960)
- 308 - Reed P.I., Haines K., Smith P.L.R., House F.R., Walters C.L.: Gastric juice N-nitrosamines in health and gastroduodenal disease. Lancet 2, pp.550 (1981)
- 309 - Rhodes J., Barnardo D.R., Phillips S.F., Rovelstad R.A., Hofmann A.F.: Increased reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer. Gastroent. 57, pp.241 (1969)

- 310 - Rhodes J., Calcraft B.: Aetiology of gastric ulcer with special reference to the roles of reflux and mucosal damage. In: Clinics in gastroenterology, vol. 2, no. 2. Saunders Verlag, Philadelphia (1973)
- 310a- Rinets J.H., Broders A.C.: Gastric adenomas: a pathology study. West.J.Surg. 54, pp.21 (1949)
- 311 - Robbins S., Angell M., Kumar V.: Basic pathology. Saunders Verlag (1981)
- 312 - Rodbro P., Dige-Petersen H., Schwartz M., Dalgaard O.Z.: Effect of steroids on gastric mucosal structure and function in pernicious anemia. Acta.Med.Scand. 181, pp.445 (1967)
- 313 - Rösch W., Demling L., Elster K.: Is chronic gastritis a reversible process? Follow-up study of gastritis by step-wise biopsy. Acta Hepato-Gastroent. 22, pp.252 (1975)
- 314 - Rösch W., Elster K.: Gastrointestinale Präkanzerosen. Witzstroock Verlag (1977)
- 315 - Rösch W., Prütting E.: Das Carcinom im operierten Magen. Klinikarzt 7, pp.386 (1978)
- 316 - Rösch W.: Chronische Gastritis - Mythen und Fakten. Intern. Welt 10, pp.332 (1979)
- 317 - Rösch W.: Chronische Gastritis. Z.Gastroent. 18, pp.237 (1980)
- 318 - Rösch W., Elster K.: Präkanzerosen des Magens. In: Domschke W., Wormsley K.G.: Magen und Magenkrankheiten. Georg Thieme Verlag (1981)
- 319 - Rohrer G.V., Welsh J.D.: Correlative study: gastric secretion and histology. Gastroent. 52, pp.185 (1967)
- 320 - Roitt I.M., Doniach D., Shapland C.: Autoimmunity in pernicious anemia and atrophic gastritis. Ann.N.Y.Acad.Sci. 124, pp.644 (1965)
- 321 - Roitt I.M., Doniach D.: Gastric autoimmunity. Grune & Stratton Verlag (1976)
- 322 - Rose M.S., Chanarin I.: Dissociation of intrinsic factor from its antibody. Application to study of pernicious anemia gastric juice specimens. Brit.J.Med. 1, pp.468 (1969)
- 323 - Rose M.S., Chanarin I., Doniach D., Brostoff J., Ardeman S.: Intrinsic-factor antibodies in absence of pernicious anemia. 3 - 7 year follow-up. Lancet 2, pp.9 (1970)
- 324 - Rothenberg S.P., Kajani Kantha K.R., Ficarra A.: Autoantibodies to intrinsic factor: their determination and clinical usefulness. J.Lab.clin.Med. 77, pp.476 (1971)
- 325 - Rubin W., Ross L.L., Sleisenger M.H.: The normal human gastric epithelia. A fine structural study. Lab.Invest. 19, pp.598 (1968)
- 326 - Rubin W.: Proliferation of endocrine-like (enterochromafin) cells in atrophic gastric mucosa. Gastroent. 57, pp.641 (1969)
- 327 - Ruddell W.S.J., Bone E.S., Hill M.J., Blendis L.M., Walters C.L.: Gastric juice nitrite: a risk factor for cancer in the hypochlorhydric stomach. Lancet, pp.1037 (1976)

- 328 - Ruddell W.S.J., Bone E.S., Hill M.J., Walters C.L.: Pathogenesis of gastric cancer in pernicious anemia. *Lancet* 1, pp.521 (1978)
- 329 - Sakita T., Fukutomi H.: Characteristic features of gastroendoscopy compared with radiology. *Biologie et gastroenterologie. Suppl.aux.Arch.franc. des Maladies de l'Appareil Dig.* 61, pp.422 (1972)
- 330 - Samloff I.M., Barnett E.V.: Identification of intrinsic factor autoantibody and intrinsic factor in man by radioimmuno-diffusion and radioimmuno-electrophoresis. *J.Immunol.* 95, pp.536 (1965)
- 331 - Samloff I.M., Turner M.D.: Rabbit blocking and binding antibodies to human intrinsic factor and intrinsic factor-B12 complex. *J.Immunol.* 101, pp.578 (1968)
- 332 - Samloff I.M., Kleinman M.S., Turner M.D., Sobel M.V., Jeffries G.H.: Blocking and binding antibody to intrinsic factor and parietal cell antibody in pernicious anemia. *Gastroent.* 55, pp.575 (1968)
- 333 - Samloff I.M., Varis K., Ihamäki T. u.a.: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroent.* 83, pp.204 (1982)
- 334 - Salupere V.: Gastric biopsy in peptic ulcer. *Scand.J.Gastroent.* 4, pp.537 (1969)
- 335 - Scudamore H.H. u.a.: Bile reflux gastritis. Diagnosis, medical and surgical therapy. *Am.J.Gastroent.* 60, pp.9 (1973)
- 336 - Segal H.L., Samloff I.M.: Gastric cancer-increased frequency in patients with achlorhydria. *Amer.J.Dig.Dis.* 18, pp.295 (1973)
- 337 - Segi M.: Age-adjusted death rates for cancer for selected sites (A-classification) in 52 countries in 1973. Nagoya, Japan (1978)
- 338 - Seibi K., Prolla J.C., Kirsner J.B.: Late gastric carcinoma developing after surgery for benign conditions. *Am.J.Dig. Dis.* 15, pp.905 (1970)
- 339 - Seifert E., Knoll H.: Biopsische Ergebnisse bei gleichzeitiger Entnahme von Fundus- und Antrumschleimhaut des Magens. *Med. Welt* 19, pp.1219 (1968)
- 340 - Sekiguchi T., Sudo H.: Endoscopic follow up, observation of atypical epithelium and investigation with ³H-thymidine autoradiography. *Jap.J.Gastroent.* 68 (4), pp.51 (1971)
- 341 - Siegel H.I., Lev R., Glass G.B.J.: Enzyme histochemistry of chronic atrophic gastritis. *Amer.J.Dig.Dis.* 13, pp.974 (1968)
- 342 - Sievers M.L.: Unusual comparative frequency of gastric carcinoma, pernicious anemia and peptic ulcer in south wester american indians. *Gastroent.* 65, pp.867 (1973)
- 343 - Sipponen P., Seppälä K., Varis K., Hjelt L., Ihamäki T., Kekki M., Siurala M.: Intestinal metaplasia with colonic-type sulphomucins in the gastric mucosa; its association with gastric carcinoma. *Acta path.microbiol.Scand.Sect.A.* 88, pp.217 (1980)

- 344 - Siurala M., Tawast M.: Duodenal regurgitation and the state of the gastric mucosa with special reference to the occurrence of surface-lowering factors in the gastric contents of case with chronic atrophic gastritis. *Acta Med.Scand.* 153, pp.451 (1956)
- 345 - Siurala M., Seppälä K.: Atrophic gastritis as a possible precursor of gastric carcinoma and pernicious anemia: results of follow-up examinations. *Acta Med.Scand.* 166, pp.455 (1960)
- 346 - Siurala M., Vuorinen Y., Seppälä K.: Follow-up studies of patients with atrophic gastritis. *Acta Med.Scand.* 170, pp.151 (1961)
- 347 - Siurala M., Vuorinen Y.: Follow-up studies of patients with superficial gastritis and patients with a normal gastric mucosa. *Acta Med.Scand.* 173, pp.45 (1963)
- 348 - Siurala M., Varis K., Wiljasalo M.: Studies of patients with atrophic gastritis: a 10 - 15-year follow-up. *Scand.J.Gastroent.* 1, pp.40 (1966)
- 349 - Siurala M., Isokoski M., Varis K., Kekki M.: Prevalence of gastritis in a rural population. *Scand.J.Gastroent.* 3, pp.211 (1968)
- 350 - Siurala M., Lehtola J., Ihämäki T.: Atrophic gastritis and its sequelae. *Scand.J.Gastroent.* 9, pp.441 (1974)
- 351 - Siurala M., Villako K., Ihämäki T., Kekki M., Lehtola J., Sipponen P., Varis K.: Atrophic gastritis: Its genetic and dynamic behaviour and its relations to gastric carcinoma and pernicious anemia. In: Farber E.: *Pathophysiology and carcinogenesis in digestive organs.* Univ. Park Press, Baltimore (1977)
- 352 - Siurala M., Varis K., Kekki M.: New aspects on epidemiology, genetics and dynamics of chronic gastritis. *Front.Gastro-intest.Res.* 6, pp.148 (1980)
- 353 - Siurala M., Varis K.: Gastritis. In: Sircus W., Smith A.N.: *Scientific foundations of gastroenterology.* Heinemann Verlag, London (1980)
- 354 - Siurala M., Kekki M.: Chronische Gastritis, eine physiologische Alterserscheinung? *Z.Geront.* 15, pp.87 (1982)
- 355 - Skinner J.M., Whitehead R.: Immunological aspects of gastrointestinal pathology. In: Morson B.C.: *Current topic in pathology.* Springer Verlag (1976)
- 356 - Snapper L., Groen J., Hunter D., Witts I.J.: Achlorhydria, anemia and sub-acute combined degeneration in pituitary and gonadal insufficiency. *Quart.J.Med.* 6, pp.195 (1937)
- 357 - Sugimoto T.: Über die Phosphoamidaseaktivität der Magenschleimhaut bei verschiedenen Magenkrankheiten. *Virchows Arch. path.Anat.* 335, pp.513 (1962)
- 358 - Sutton D.R., Baird I.McL., Stewart J.S. u.a.: "Free" iron loss in atrophic gastritis, postgastrectomy states and adult coeliac disease. *Lancet* 2, pp.387 (1970)
- 359 - Symmers W.: *Systemic pathology.* Second edition. Langmann Graup Verlag (1978)

- 360 - Stadelmann O., Elster K., Stolte M., Miederer S.E., Deyhle P., Demling L., Siegenthaler W.: The peptic gastric ulcerhistotopography and functional investigations. *Scand.J.Gastroent.* 4, pp.613 (1971)
- 361 - Stadelmann O., Elster K., Miederer S.E., Kaip E.: Gastritis und peptisches Geschwür. In: Demling L.: *Das peptische Ulcus*. Schattauer Verlag (1973)
- 362 - Stadelmann O., Miederer S.E., Elster K.: Mucosa of the resected stomach - histotopographic and functional investigations. III. Intern. Kongreß für gastroenterologische Endoskopie, Mexiko (1974)
- 363 - Stadelmann O.: Die Endoskopie des operierten Magens. *Langenbecks Arch.Chir.* 345, pp.307 (1977)
- 364 - Stadelmann O.: Gastritis: Erscheinungsformen und klinische Wertigkeit. In: Wormsley K.G., Domschke W.: *Magen und Magenkrankheiten*. Georg Thieme Verlag (1981)
- 365 - Stalsberg H., Taksdal S.: Stomach cancer following gastric surgery for benign conditions. *Lancet* 2, pp.1175 (1971)
- 366 - Stanley M.D., Coalson R.E., Grossmann M.I. u.a.: Influence of secretin and pentagastrin on acid secretion and parietal cell number in rats. *Gastroent.* 63, pp.264 (1972)
- 367 - Steenbeck L., Wolff G.: Über den ^3H -Thymidin-Einbau der menschlichen Magenschleimhaut bei Gastritis (autoradiographische Untersuchung). *Radiol.diagn.* 8 (3), pp.291 (1967)
- 368 - Stemmermann G.N.: Gastric cancer in the Hawaii Japanese. *Gann* 6, pp.525 (1977)
- 369 - Stockbrügger R.W., Menon G.G., Beilby J.O.W., Borune R., Mason R., Cotton P.B.: Endoscopic screening in patients with pernicious anemia. In: Classen M., Henning H.: *Gastrointestinal endoscopy*. Georg Thieme Verlag (1981)
- 370 - Stockbrügger R.W.: Chronic atrophic gastritis. *Scand.J.Gastroent.* 17, Suppl. 79, pp.72 (1982)
- 371 - Stoffels G.L., Desneux J.J., Gepts W.: Gastroscopic and histochemical study of normal, atrophic and hypertrophic mucosa. *Dig.* 6, pp.23 (1972)
- 372 - Stopik D., Hampel K.E.: Verhalten des Histamins im Magensekret und im Plasma bei normaler und morphologisch veränderter Magenschleimhaut beim Menschen. *Z.Gastroent.* 16, pp.242 (1978)
- 373 - Stout A.P.: Gastric mucosal atrophy and carcinoma of the stomach. *N.Y.St.J.Med.* 45, pp.973 (1945)
- 374 - Strickland R.G., Bhathal P.S., Korman M.G., Hansky J.: Serum gastrin and the antral mucosa in atrophic gastritis. *Brit.J. Med.* 4, pp.451 (1971)
- 375 - Strickland R.G., Baur S., Ashworth L.A.E., Taylor K.B.: A correlative study of immunological phenomena in pernicious anemia. *Clin.exp.Immunol.* 8, pp.25 (1971)
- 376 - Strickland R.G., Hooper B.: The parietal cell heteroantibody in human sera: Prevalence in a normal population and relationship to parietal cell autoantibody. *Pathology* 4, pp.259 (1972)

- 377 - Strickland R.G., Mackay I.R.: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Dig.Dis.* 18, pp.426 (1973)
- 378 - Strickland R.G., Fisher J.M., Lewin K., Taylor K.B.: The response to prednisolone in atrophic gastritis: a possible effect on nonintrinsic-factor-mediated vitamin B12 absorption. *Gut* 14, pp.13 (1973)
- 379 - Strickland R.G.: Gastritis. *Front.gastrointest.Res.* 1, pp.12, Karger Verlag, Basel (1975)
- 380 - Schade S.G., Feick P.L., Muckerheide M., Schilling R.F.: Occurrence in gastric juice of antibody to a complex of intrinsic factor and vitamin B12. *New Engl.J.Med.* 275, pp.528 (1966)
- 381 - Schade S.G., Abels J., Schilling R.F., Feick P., Muckerheide M.: Studies on antibody to intrinsic factor. *J.clin.Invest.* 46, pp.615 (1967)
- 382 - Schiller K.F.R., Snyder M., Vallorón M.B.: Gastric, haematological and immunological abnormalities in Hashimoto's thyroiditis. *Gut* 8, pp.582 (1967)
- 383 - Schiller K.F.R., Spray G.H., Wangel A.G., Wright R.: Clinical and precursory forms of pernicious anemia in hyperthyroidism. *Quart.J.Med.* 37, pp.451 (1968)
- 384 - Schindler R.: The gastric mucosa in benign adenomas. *Amer.J. Dig.Dis.* 9, pp.149 (1942)
- 385 - Schindler R.: Gastric carcinoma and gastritis. *Amer.J.Dig. Dis.* 10, pp.7 (1965)
- 386 - Schindler R.: Chronische Gastritis. *Klin.Wschr.* 11, pp.601 (1966)
- 387 - Schmuckermeier J., Heilmann K.L.: Drüsenkörpercysten der Magenschleimhaut. *Pathologie* 4, pp.271 (1983)
- 388 - Schultz G.: Untersuchungen über das morphologische und sekretorische Verhalten der Corpusschleimhaut des Magens bei chronischer Hepatitis und Lebercirrhose. *Inaug.Diss., F.U. Berlin* (1963)
- 389 - Schultz G., Krentz K.: Morphologische und funktionelle Veränderungen der Magenschleimhaut bei chronischer Hepatitis und Lebercirrhose. *Acta hepato-splenol.* 12, pp.193 (1965)
- 390 - Schwartz M.: Intrinsic factor-inhibiting substance in serum of orally treated patients with pernicious anemia. *Lancet*, pp.61 (1958)
- 391 - Schwartz M.: Intrinsic factor antibody in serum from patients with pernicious anemia. *Lancet* 2, pp.1263 (1960)
- 392 - Tannenbaum S.R., Moran D., Rand W., Cuello C., Correa P.: Gastric cancer in Colombia. Nitrite and other ions in gastric contents of residents from a high risk region. *J.Natl. Cancer Inst.* 62, pp.9 (1979)
- 393 - Taylor K.B., Morton J.A.: An antibody to Castle's intrinsic factor. *J.Path.Bact.* 77 (1), pp.117 (1959)
- 394 - Taylor K.B.: Inhibition of intrinsic factor by pernicious anemia sera. *Lancet* 2, pp.106 (1959)

- 395 - Taylor K.B., Roitt I.M., Doniach D., Couchman K.G., Shapland C.: Autoimmune phenomena in pernicious anemia: gastric antibodies. *Brit.J.Med.*, pp.1347 (1962)
- 396 - Teglbjaerg P., Nielsen H.O.: "Small intestinal type" and "colonic type" intestinal metaplasia of the stomach, and their relationship to the histogenetic types of gastric adenocarcinoma. *Acta path.microbiol.Scand.Sect.A.* 86, pp.351 (1978)
- 397 - Teir H., Räsänen T.A.: Study of mitotic rate in renewal zones of non diseased portions of gastric mucosa in cases of peptic ulcer and gastric cancer with observations on differentiation and so-called intestinalisation of gastric mucosa. *J.nat. Cancer Inst.* 27, pp.949 (1961)
- 398 - Ternberg J.C., Eakin R.E.: Erythrin and apoerythrin and their relation to the antipernicious anemia principle. *J.Amer.chem. Soc.* 71, pp.3858 (1949)
- 399 - Toh B. u.a.: Autoantibodies cytotoxic to gastric parietal cells in serum of patients with pernicious anemia. *New Engl. J.Med.* 309, pp.625 (1983)
- 400 - Trudeau W.L., McGuigan J.E.: Serum gastrin levels in patients with peptic ulcer disease. *Gastroent.* 59, pp.6 (1970)
- 401 - Tudhope G.R., Wilson G.M.: Anemia in hypothyroidism. *Quart. J.Med.* 29, pp.513 (1960)
- 402 - Tudhope G.R., Wilson G.M.: Deficiency of vitamin B12 in hypothyroidism. *Lancet* 1, pp.703 (1962)
- 403 - Twomey J.J., Jordan P.H., Jarrold T. u.a.: The syndrome of immunoglobulin deficiency and pernicious anemia. *Am.J.Med.* 47, pp.340 (1969)
- 404 - Twomey J.J., Jordan P.H., Laughther A.H., Meuwissen H.J., Good R.A.: The gastric disorder in immunoglobulin-deficient patients. *Ann.intern.Med.* 72, pp.499 (1970)
- 405 - Ungar B., Whittingham S., Francis C.M.: Pernicious anemia. Incidence and significance of circulating antibodies to intrinsic factor and to parietal cells. *Austr.Ann.Med.* 16, pp.226 (1967)
- 406 - Ungar B., Stocks A.E., Martin F.I.R. u.a.: Intrinsic factor antibody, parietal cell antibody and latent pernicious anemia in diabetes mellitus. *Lancet* 2, pp.415 (1968)
- 407 - Ungar B., Strickland R.G., Francis C.M.: The prevalence and significance of circulating antibodies to gastric intrinsic factor and parietal cells in gastric carcinoma. *Gut* 12, pp.903 (1971)
- 408 - Vandelli C., Botazzo G.G., Doniach D., Franceschi F.: Auto-antibodies to gastrin-producing cells in antral (Typ B) chronic gastritis. *New Engl.J.Med.* 300, pp.1406 (1979)
- 409 - Varis K.: A family study of chronic gastritis: histological, immunological and functional aspects. *Scand.J.Gastroent.* 6, Suppl. 13, pp.1 (1971)

- 410 - Varis K., Ihämäki T., Kekki M., Isokoski M., Siurala M.: Cancer-gastritis relationship. *Acta hepato-gastroent.* 20, pp.513 (1973)
- 411 - Varis K., Ihämäki T., Tenhunen R., Isokoski M., Kekki M., Siurala M.: The 5th world congress of gastroenterology, Mexiko, pp.229 (1974)
- 412 - Varis K., Lehtola J., Sipponen P., Kekki M., Ihämäki T., Siurala M.: Genetic aspects of gastric carcinoma, gastritis and pernicious anemia. In: Varró V., Bálint G.A.: Current views in gastroenterology. Budapest, pp.547 (1977)
- 413 - Varis K., Stenman U., Lehtola J., Siurala M.: Gastric lesion and pernicious anemia: a family study. *Acta hepato-gastroent.* 25, pp.62 (1978)
- 414 - Varis K., Stenman U., Lehtola J., Siurala M.: Gastric lesion and pernicious anemia. *Acta hepato-gastroent.* 25 (1978)
- 415 - Varis K., Ihämäki T., Härkönen M., Samloff I.M., Siurala M.: Gastric morphology, function and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia and controls. *Scand.J.Gastroent.* 14, pp.129 (1979)
- 416 - Varis K., Sipponen P., Kekki M., Ihämäki T., Saukkonen M., Isokoski M., Lehtola J., Siurala M.: Die kausale Beziehung zwischen chronischer Gastritis und Magencarcinom. In: Beger H.G., Bergemann W., Oshima H.: *Das Magencarcinom*. Georg Thieme Verlag (1980)
- 417 - Varis K., Samloff I.M., Tiilikainen A., Ihämäki T., Kekki M., Sipponen P., Siurala M.: Gastritis in first-degree relatives of pernicious anemia, gastric cancer patients and controls. International workshop of genetics and heterogeneity of common gastrointestinal disorders. Indian Wells, Kalifornien (1980)
- 418 - Varis K., Siurala M.: Genetics of gastric diseases. In: Domschke W., Wormsley K.G.: *Magen und Magenkrankheiten*. Georg Thieme Verlag (1981)
- 419 - Varis K.: Surveillance of pernicious anemia. In: Sherlock P., Morson B.C., Barbara L., Veronesi U.: *Precancerous lesions of the gastrointestinal tract*. Raven Press, New York (1983)
- 420 - Videback A., Mosbech J.: The aetiology of gastric carcinoma elucidated by a study of 302 pedigrees. *Acta Med.Scand.* 149, pp.137 (1954)
- 421 - Villako K., Tamm A., Savisaar E., Ruttas M.: Prevalence of antral and fundic gastritis in a randomly selected group of an Estonian rural population. *Scand.J.Gastroent.* 11, pp.817 (1976)
- 422 - Villako K., Kekki M., Tamm A. u.a.: Epidemiology and dynamics of gastritis in a representative sample of an Estonian urban population. *Scand.J.Gastroent.* 17, pp.601 (1982)
- 423 - Walker I.R., Strickland R.G., Ungar B., Mackay I.R.: Simple atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gut* 12, pp.906 (1971)

- 424 - Wall A.J., Ungar B., Baird C.W. u.a.: Malnutrition after partial gastrectomy: influence of site of ulcer and type of anastomosis and role of gastritis. *Am.J.Dig.Dis.* 12, pp.1077 (1967)
- 425 - Wall A.J., Whittingham S., Mackay I.R., Ungar B.: Prednisolone and gastric atrophy. *Clin.exp.Immunol.* 3, pp.359 (1968)
- 426 - Wangel A.G., Callender S.T., Spray G.H., Wright R.: A family study of pernicious anemia. I. Autoantibodies, achlorhydria, serum pepsinogen and vitamin B12. *Brit.J.Haemat.* 14, pp.161 (1968)
- 427 - Wanke M.: Magen. In: Doerr W., Seifert G., Uehlinger E.: Spezielle pathologische Anatomie. Band II/1. Springer Verlag (1971)
- 428 - Wattenberg L.W.: Histochemical study of aminopeptidase in metaplasia and carcinoma of the stomach. *Arch.Path.* 67, pp.281 (1959)
- 429 - Werner B., Leppin A., Seiler I., Mitschke H., Soehendra N., Farthmann E., Rehner M., Dahm K.: Duodener Reflux und Gastritis im Billroth-I-Magen. *Dtsch.Med.Wschr.* 100, pp.2385 (1975)
- 430 - Whiteside M.G., Mollin D.L., Coghill N.F., Williams A.W., Anderson B.: The absorption of radioactive vitamin B12 and the secretion of hydrochloric acid in patients with atrophic gastritis. *Gut* 5, pp.385 (1964)
- 431 - WHO: Report of WHO meeting on the histological definition of precancerous lesions. Genf (1972)
- 432 - Wiendl H.J.: Zur Frühdiagnose des Magencarcinoms. *Prakt. Chir.* 89 (1975)
- 433 - Wilander E., Sundström C., Grimelius L.: Pernicious anemia in association with argyrophile (Sevier-Munger) gastric carcinoid. *Scand.J.Haemat.* 23, pp.415 (1979)
- 434 - Willems G., Vansteenkiste Y., Limbosch J.M.: Stimulating effect of gastrin on cell proliferation kinetics in canine fundic mucosa. *Gastroent.* 62, pp.385 (1972)
- 435 - Willems G., Lehy T.: Radioautographic and quantitative studies on parietal and peptic cell kinetics in the mouse. A selective effect of gastrin on parietal cell proliferation. *Gastroent.* 69, pp.416 (1975)
- 436 - Willems G.: Cellular kinetics and gastric mucosal disease. In: Domschke W., Wormsley K.G.: Magen und Magenkrankheiten. Georg Thieme Verlag (1981)
- 437 - Williams A.W., Edwards F.C., Lewis T.H.C., Coghill N.F.: Investigation of non-ulcer dyspepsia by gastric biopsy. *Brit.J.Med* 1, pp.372 (1957)
- 438 - Williams A.W.: Effects of alcohol on gastric mucosa. *Brit.J. Med.* 1, pp.256 (1965)
- 439 - Wolff G.: Epidemiologische Untersuchungen zur Ätiologie der chronischen Gastritis. Hab.-Schr., Humboldt-Univ., Berlin (1967)
- 440 - Wolff G.: Chronische Gastritis und Magenkrebs. *Arch.Geschwulstforsch.* 31 (2), pp.184 (1968)

- 441 - Wood J.J., Taft L.I.: Diffuse lesions of the stomach. Edward Arnold Verlag, London (1958)
- 442 - Wood J.J., Cowling D.C., Ungar B., Gray A.: Serum vitamin B12 levels in chronic atrophic gastritis. *Austr. Ann. Med.* 9, pp.309 (1960)
- 443 - Wood J.J., Ralston M., Ungar B., Cowling D.C.: Vitamin B12 deficiency in chronic gastritis. *Gut* 5, pp.27 (1964)
- 444 - Woolf C.M.: A further study on the familial aspects of carcinoma of the stomach. *Am. J. hum. Genet.* 8, pp.102 (1956)
- 445 - Wormsley K.G.: Aspects of duodeno-gastric reflux in man. *Gut* 13, pp.243 (1972)
- 446 - Wright R., Whitehead R., Wangel A.G., Salem S.N., Schiller K.F.R.: Autoantibodies and microscopic appearance of gastric mucosa. *Lancet* 1, pp.618 (1966)
- 447 - Wuepper K.D., Wegienka L.C., Fudenberg H.H.: Immunologic aspects of adrenocortical insufficiency. *Amer. J. Med.* 46, pp.206 (1969)
- 448 - Yalow R.S., Berson S.A.: Radioimmunoassay of gastrin. *Gastroent.* 58, pp.1 (1970)
- 449 - Yoshii T.: Intestinale Metaplasie, atypisches Epithel und ihre Beziehungen zur malignen Entartung. In: Beger H.G., Bergemann W., Oshima H.: *Das Magencarcinom*. Georg Thieme Verlag (1980)
- 450 - Zamcheck N., Grable E., Ley A., Norman L.: Occurrence of gastric cancer among patients with pernicious anemia at the Boston City Hospital. *New Engl. J. Med.* 252, pp.1103 (1955)
- 451 - Zeitoun P., Vilotte J., Zylberberg L., Bottin C.: Ultrastructure of the antral mucosa in normal stomach and in gastritis. *Proceeding of the 2nd world congress of gastrointestinal endoscopy*. Piccin Medical Books, Padova
- 452 - Peptic ulcer disease and its treatment. Present situation and future prospects. *Scand. J. Gastroent.* 14, Suppl. 55, pp.1 (1979)

Lebenslauf

Name: Christian Günter Karl-Heinz Pehl

Geburtsdatum: 08.07.1961

Geburtsort: Regensburg

Religion: evangelisch

Wohnort: 8300 Landshut, Maximilianstr. 16

Familienstand: verheiratet

Eltern: Günter Pehl, geb. 29.10.29 in Berlin,
Diplombauingenieur
Gisela Pehl, geb. Biedermann,
geb. 15.10.28 in Berlin, Hausfrau

Schulbildung: 1967/68 Augustenschule, Regensburg
1968 - 1971 Volksschule St. Nikola, Landshut
1971 - 1980 Hans-Leinberger-Gymnasium, Landshut
1980 Abschluß mit Abitur

Studium: Ludwig-Maximilian-Universität München
Studiengang: Humanmedizin
Beginn: 1.10.1980
Ärztliche Vorprüfung am 24.08.1982
1. Staatsexamen am 19.08.1983
2. Staatsexamen am 23.08.1985
3. Staatsexamen:
Mündlicher Teil am 22.10.1986
Schriftlicher Teil am 30.10.1986

